

Нова оригінальна шкала прогнозу несприятливих подій після інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST



О. В. Петюніна¹, М. П. Копиця¹, О. Є. Березін²

¹ ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

² Запорізький державний медичний університет

Мета роботи — визначити дискримінативну значущість нової оригінальної шкали прогнозування клінічних подій після інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI) у пацієнтів з успішною реваскуляризацією.

Матеріали і методи. Із загальної популяції пацієнтів зі STEMI ($n = 268$) у дослідження залучено 177 осіб, яким проведено успішну реваскуляризацію з використанням первинного перкутанного коронарного втручання. Кровотік крізь інфаркт-залежну артерію відновлено на рівні TIMI III. При госпіталізації до стаціонару проводили клінічну оцінку хворих, коронарну ангіографію, ехокардіографію та доплерографію, визначали ступінь ризику за шкалами TIMI, SYNTAX та GRACE, рівень біомаркерів (циркулюючих та генетичних). Комбіновану кінцеву точку (серцево-судинна смерть, зворотня стенокардія/інфаркт міокарда, повторно діагностовану серцеву недостатність та повторну госпіталізацію з серцево-судинних причин) оцінювали через 6 міс спостереження.

Результати та обговорення. Комбіновану серцеву точку відзначено у 75 (40,6%) пацієнтів: повторно діагностовану серцеву недостатність — у 46 (26,0%), серцево-судинну смерть — у 12 (6,8%), великі серцеві події (major adverse cardiac outcome (MACE)) — у 58 (32,8%), повторну госпіталізацію із серцево-судинних причин — у 17 (9,6%). Відкоригований за тяжкістю коронарного атеросклерозу мультиваріантний лог-регресійний аналіз показав, що генотип C786C гена *eNOS*, генотип Val66Met + Met66Met гена мозкового нейротрофічного фактора (brain-derived neurotrophic factor (BDNF)), генотип A1166C + C1166C гена рецептора до ангіотензину-II 1 типу (angiotensin-II receptor type 1 (AT1R1)), фактор, який інгібує макрофаги (macrophage inhibitory factor (MIF)), васкулоендотеліальний фактор росту-A (vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A)), розчинний супресор туморогенезу-2 (soluble ST2 (sST2)) продемонстрували більш значущу прогностичну цінність порівняно зі стандартною моделлю. Моделі, які засновані на використанні 4–6 біомаркерів, мали переваги над заснованими на використанні 1–3 біомаркерів, щодо прогнозування комбінованої кінцевої точки (Log-rank тест = 0,0341; відношення шансів — 0,4796; 95% довірчий інтервал — 0,2430–0,9465). Розроблено модель прогнозу несприятливих подій, яка ґрунтується на наявності генотипів C786C гена *eNOS*, (A1166C + C1166C) гена *AT1R1*, рівня sST2 у сироватці крові ≥ 35 пг/мл, VEGF-A ≤ 172 пг/мл та MIF $\geq 2792,7$ пг/мл. Пацієнти зі STEMI, в яких кількість балів перевищувала медіану (> 5 балів), мали статистично значущо гірший прогноз, ніж особи з меншою кількістю балів.

Висновки. Запропонована модель прогнозу несприятливих кінцевих точок після STEMI за дискримінативною значущістю була кращою, ніж стандартна.

Ключові слова: інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST, клінічні події, біомаркерна модель, прогноз.

Протягом останнього десятиріччя впровадження ранньої реперфузії, нових діагностичних технологій, залучення нової генерації стентів і сучасна оптимальна медикаментозна терапія

сприяли суттєвому зниженню ризику серцево-судинних ускладнень та поліпшенню виживаності пацієнтів з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST (ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI)) [39]. Однак це захворювання залишається основною причиною передчасної серцево-судинної смерті в світі [38]. Рівень госпітальної летальності після успішного відновлення прохідності інфаркт-залежної артерії у пацієнтів зі STEMI становить 5–7%, а рівень смертності впродовж першого року — 14–17% [12], що,

Стаття надійшла до редакції 19 листопада 2019 р.

Березін Олександр Євгенович, д. мед. н., проф., проф. кафедри
<https://orcid.org/0000-0002-0446-3999>
E-mail: aeberezin@gmail.com

© О. В. Петюніна, М. П. Копиця, О. Є. Березін, 2019

зокрема, спричинене ремоделюванням лівого шлуночка після STEMI через відсутність оптимальної перфузії міокарда після перкутанного коронарного втручання (ПКВ) [21, 29, 42]. На жаль, шкали для прогнозу несприятливих подій TIMI та GRACE не задовольняють потреби клініцистів, тому існує нагальна потреба в розробці нового інструментарію стратифікації ризику у зазначеній когорті пацієнтів [37].

Розроблено низку предикторних шкал для прогнозування ризику в пацієнтів після STEMI, які передбачають, окрім врахування клінічних показників, визначення рівня біомаркерів, таких як тропоніни I та T, розчинний супресор туморогенезу-2 (soluble ST2 (sST2)), натрійуретичні пептиди, галектин-3, металопротеїнази, фактор росту та диференціювання-15, проадреномедулін, фактор, який інгібує макрофаги (macrophage inhibitory factor (MIF)), С-реактивний протеїн, креатинін, показники ліпідного профілю [2, 13, 15, 18, 27, 44]. Проведені останнім часом дослідження виявили, що деякі генетичні біомаркери (однонуклеотидний поліморфізм (ОНП) промоторної ділянки гена ендотеліальної NO-синтази, альдостерон-синтази (CYP11B2), та гена рецептора R1 до ангіотензину II (AT1R1), ОНП Val66Met гена мозкового нейротрофічного фактора (brain-derived neurotrophic factor (BDNF)), ОНП Lys198Asn гена ендотеліну-1 (EDN-1)) статистично значущо асоціюються з розвитком післяінфарктного ремоделювання, раннім тромбозом стенту, рестенозом,

мікросудинною обструкцією та феноменом no-reflow після ПКВ [3, 5, 14, 40]. Однак переважне врахування рівня біомаркерів і генетичних поліморфізмів для стратифікації ризику в когорті хворих зі STEMI, зокрема після реперфузійного лікування, порівняно із застосуванням традиційних шкал TIMI та GRACE недостатньо вивчено [26].

Мета роботи — визначити дискримінативну значущість нової оригінальної шкали прогнозування клінічних подій після інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST у пацієнтів з успішною ревазуляризацією.

Матеріали і методи

Із 268 пацієнтів зі STEMI віком від 46 до 74 років, які звернулися до відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» в період із січня 2016 р. до червня 2019 р., у дослідження залучили 177 (рис. 1). Критерії залучення: підтверджений діагноз STEMI, вік понад 18 років, відсутність протипоказань до тромболізу/ПКВ, досягнення кровотоку в інфаркт-залежній артерії на рівні TIMI III. Критерії вилучення з дослідження: наявність онкологічної патології, тяжка анемія, декомпенсовані хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, цироз печінки, хронічне захворювання нирок III–IV стадії, клапанні вади серця, кровотеча, неможливість підписати інформовану згоду.

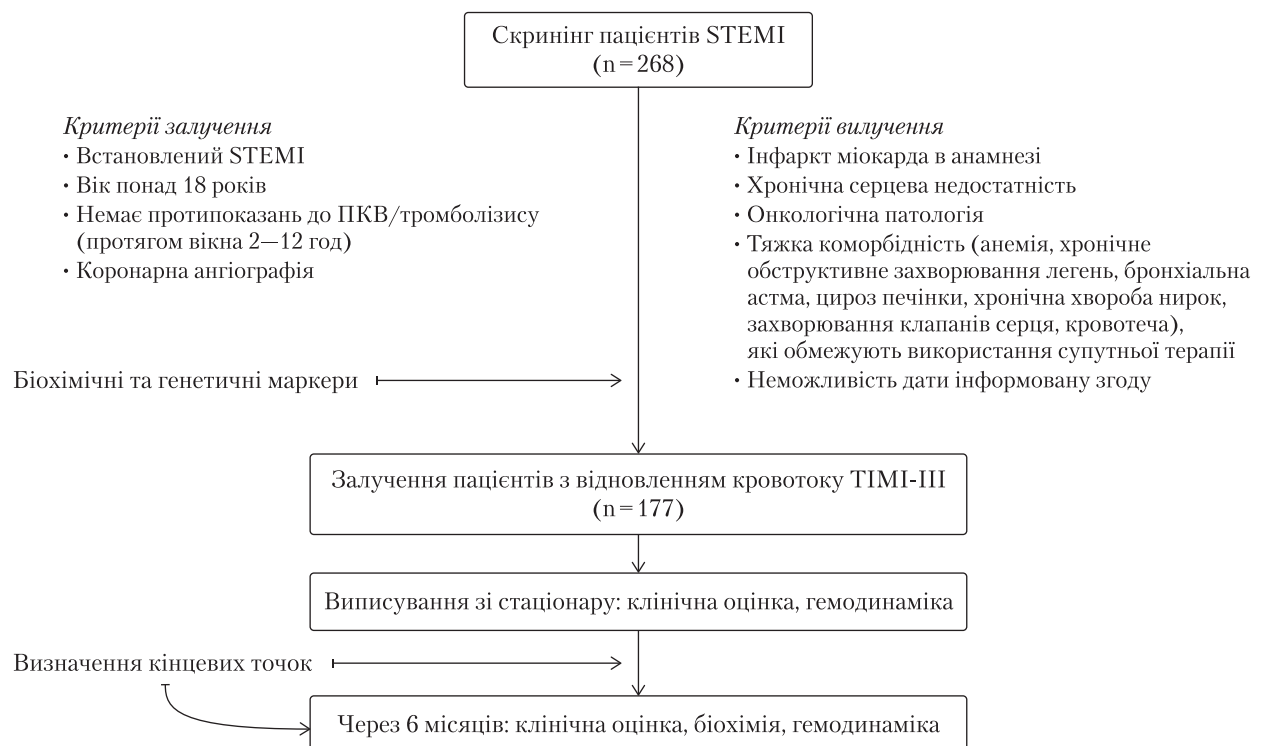


Рис. 1. Дизайн дослідження з критеріями залучення/вилучення

Діагноз STEMI встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2017) [16] і наказом МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST».

Реваскуляризацію міокарда шляхом стентування інфаркт-залежної коронарної артерії виконали в Інституті загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України.

Дослідження проведене згідно з положеннями Гельсінкської декларації. Протокол дослідження узгоджено з комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» (протокол № 8, 29.08.2016). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Первинне ПКВ з використанням BMS-стентів виконали 104 пацієнтам. У 73 хворих застосували фармако-інвазивну стратегію із застосуванням системного тромболізу протягом 6–12 год з моменту підтвердження STEMI за допомогою тенектеплази (до 50 мг внутрішньовенно болюсно, з урахуванням маси тіла пацієнта) або альтеплази (100 мг внутрішньовенно крапельно протягом 2 год) з подальшим стентуванням інфаркт-залежної артерії. Всі пацієнти отримували оптимальну медикаментозну терапію згідно з чинними рекомендаціями [16].

Розмір вибірки (щонайменше 170 осіб) розраховували шляхом оцінки ефекту очікування (0,99), типу дослідження, міцності дослідження 80 %, 5 % похибки типу I, внутрішньогоспітальної летальності від STEMI 7,5 % та смертності протягом року 14 % [20].

Гіперхолестеринемію діагностували згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з лікування дисліпідемій (2016) [4] (рівень загального холестерину (ЗХС) > 5,2 ммоль/л та/або холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ) > 3,0 ммоль/л та/або тригліцеридів (ТГ) > 1,7 ммоль/л), артеріальну гіпертензію (АГ) — згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (2018) [41] (систолический артеріальний тиск > 140 мм рт.ст. та/або діастолічний артеріальний тиск > 90 мм рт.ст.), серцеву недостатність (СН) — згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування гострої та хронічної СН (2016) [30].

Ехокардіографію на апараті Toshiba Aplio 500, модель TUS-A500 проводили при виписці зі стаціонару та через 6 міс спостереження для встановлення діагнозу СН.

Для визначення прогнозу STEMI використовували шкали TIMI та GRACE [8, 25], для оцінки тяжкості коронарного атеросклерозу — шкалу SYNTAX score [18].

Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за допомогою СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) співвідношення [22].

Кров для визначення рівня тропоніну I та МВ-фракції креатинфосфокінази (КФК-МВ) забирали перед ПКВ, через 6 та 12 год і 6 міс. Використовували пікові значення показників.

Дослідження рівня VEGF-A здійснювали з використанням набору реактивів IBL International GmbH (Німеччина), MIF — з використанням набору реактивів RayBio Human MIF ELISA KIT, США), sST2 — з використанням набору реактивів Presage ST2 Assay (Critical Diagnostics, США), N-термінального пропептиду мозкового натрійуретичного гормону (N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP)) — з використанням набору реактивів NTproBNP-ІФА-БЕСТ (РФ).

Вивчення ОНП T786C (rs2070744) гена *eNOS* проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з електрофоретичною схемою детекції результату та в режимі реального часу з використанням набору реактивів «Синтол» (РФ), NP-554-100, ОНП Lys198Asn (rs5370) гена *EDN-1* — з використанням наборів реактивів «SNP-Експрес» («Літех», РФ), A1166C (rs5186) гена *AT1R1* — ПЛР у реальному часі з використанням наборів реактивів НПФ «Літех» (РФ), ОНП T344C (rs1799998) гена *CYP11B2* — ПЛР з використанням наборів реактивів «Синтол» (РФ) кат. № NP-499-100, ОНП Val66Met (rs6265) гена *BDNF* — ПЛР у режимі реального часу з використанням набору TaqMan Universal PCR Master Mix (Thermo Fisher Scientific, США).

Комбінована кінцева точка включала смерть від серцево-судинних причин, ранню післяінфарктну стенокардію, повторний нефатальний інфаркт міокарда, розвиток СН та госпіталізацію протягом 6 міс після ПКВ. Інформацію щодо серцево-судинної смерті отримували від сімейного лікаря або лікаря стаціонару, в якому пацієнт помер.

Статистичний аналіз проводили з використанням SPSS for Windows (IBM, Чикаго, США). Змінні показники представлено як середнє арифметичне (M) та стандартне відхилення (SD) та середнє з 95 % довірчим інтервалом (ДІ) для нормального розподілу, або як медіана та межквартильний інтервал. Для оцінки міжгрупових відмінностей застосовували U-критерій Манна—Уїтні, критерій Фішера, Вальда—Вольфовиця, χ^2 -тест. Частоти генотипів тестували за допомогою рівноваги Харді—Вайнберга. Кореляції між ОНП, ангіографічними характеристиками, гемодинамічними показниками та біомаркерами визначали за допомогою рангової кореляції Спірмена. Використовували уні- та мультіваріантний лог-регресійні аналізи для визначення показників, які є предикторами комбінованої клінічної кінцевої точки.

Оцінювали β -коефіцієнт, стандартну похибку, відношення шансів, 95 % ДІ для кожного чинника.

ROC (Receiver operating curve)-криву будували для визначення точки відсічення для кожного біомаркера, індексу TIMI та SYNTAX. Площу під кривою (area under curve (AUC)), чутливість, специфічність, позитивне (ППЗ) та негативне (НПЗ) прогностичне значення, позитивне (ПВП) та негативне (НВП) відношення правдоподібності розраховували для кожної моделі. Предикторні моделі порівнювали за допомогою С-статистики. Інтегральний дискримінаційний індекс (ІДІ) та індекс рекласифікації (ІР) використовували при аналізі показників прогностичної цінності. Прогностичний коефіцієнт (ПК) розраховували за формулою $ПК = 100 \log$. Аналіз виживаності від клінічних подій проводили з використанням кривих Каплана – Меєра та log-rank-тесту. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

Через 6 міс спостереження СН вперше виявлено у 46 (26,0%) пацієнтів, ранню післяінфарктну стенокардію та/або повторний нефатальний інфаркт міокарда – у 58 (32,8%). Повторної госпіталізації з кардіоваскулярних причин потребували 17 (9,6%) хворих. Померли від серцево-судинних причин 12 (6,8%) осіб. Загалом комбіновану кінцеву точку визначено у 75 (40,6%) пацієнтів зі STEMI.

Клінічну характеристику пацієнтів, залучених у дослідження, наведено у табл. 1. Пацієнтам, переважно чоловікам (78,5%), були притаманні такі чинники серцево-судинного ризику, як АГ (82,5%), цукровий діабет 2 типу (24,9%), тютюнокуріння (47,5%), гіперхолестеринемія (59,3%), абдомінальне ожиріння (39,0%). Стабільна та нестабільна стенокардія до STEMI мала місце у 60,5 і 37,9% хворих відповідно. Фракція викиду лівого шлуночка (ЛШ) та відношення Е/е' становили 51,82% та 11,6 відповідно. Пацієнти, в яких спостерігали комбіновану

Таблиця 1

Клінічна та гемодинамічна характеристика пацієнтів зі STEMI залежно від досягнення комбінованої кінцевої точки

Показник	Загальна популяція (n = 177)	Досягли кінцевої точки (n = 75)	Не досягли кінцевої точки (n = 102)	P
Вік, роки	61,73 ± 9,44	59,8 ± 8,52	58,27 ± 6,75	0,185
Чоловіки	140 (79,1%)	56 (74,7%)	84 (82,4%)	0,214
Жінки	37 (20,9%)	19 (25,3%)	18 (17,6%)	
АГ	146 (82,5%)	63 (84,0%)	83 (81,4%)	0,653
Цукровий діабет 2 типу	44 (24,9%)	23 (30,7%)	21 (20,6%)	0,126
Тютюнокуріння	84 (47,5%)	39 (52,0%)	45 (44,1%)	0,300
Гіперхолестеринемія	105 (59,3%)	46 (61,9%)	59 (57,8%)	0,584
Індекс маси тіла > 30 кг/м ²	69 (39,0%)	34 (45,3%)	35 (34,3%)	0,139
Стабільна стенокардія до STEMI	107 (60,5%)	49 (65,3%)	58 (56,9%)	0,260
Нестабільна стенокардія до STEMI	67 (37,9%)	33 (44,0%)	34 (33,3%)	0,149
Частота серцевих скорочень, на хвилину	76,89 ± 15,52	77,72 ± 14,73	74,45 ± 17,52	0,192
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	134,87 ± 25,83	136,76 ± 28,27	130,94 ± 25,83	0,157
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	80,62 ± 12,53	81,36 ± 12,56	78,43 ± 12,28	0,122
Кінцевий діастолічний об'єм ЛШ, мл	136,71 ± 37,67	136,06 ± 38,90	138,38 ± 33,63	0,672
Кінцевий систолічний об'єм ЛШ, мл	64,76 ± 28,32	65,29 ± 29,27	63,04 ± 25,20	0,430
Діаметр лівого передсердя, см	4,10 ± 0,51	4,22 ± 0,49	4,06 ± 0,56	0,045
Об'єм лівого передсердя, мл	56,2 ± 7,91	57,8 ± 10,7	54,2 ± 9,8	0,021
Фракція викиду ЛШ, %	51,82 ± 10,53	51,23 ± 10,62	53,55 ± 10,13	0,142
Е/е'	11,6 ± 4,28	12,89 ± 5,34	11,31 ± 4,86	0,042
Медикаментозна терапія				
β -адреноблокатори	177 (100,0%)	75 (100,0%)	102 (100,0%)	0,990
ІАПФ/АРАІ	165 (93,2%)	72 (96,0%)	93 (91,2%)	0,460
Клопидогрель/тікагрелор	172 (97,2%)	73 (97,3%)	99 (97,1%)	0,940
Статини	177 (100,0%)	75 (100,0%)	102 (100,0%)	0,990
АМКР	128 (72,3%)	53 (70,7%)	75 (73,5%)	0,890

ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; АРАІ – антагоністи рецепторів до ангіотензину II; АМКР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.

кінцеву точку, не відрізнялися від хворих групи пацієнтів, які не досягли кінцевої точки за віком, співвідношенням статей, частотою визначення чинників серцево-судинного ризику, медикаментозною терапією та гемодинамічними параметрами, окрім об'єму ($p = 0,021$) і розміру ($p = 0,045$) лівого передсердя та співвідношення E/e' ($p = 0,042$).

У пацієнтів зі STEMI, в яких спостерігалась комбінована кінцева точка, були статистично значущо вищими рівень біомаркерів некрозу (пік тропоніну I, пік КФК-МВ), біомеханічного стресу (NT-proBNP), запалення та фіброзу (MIF, sST2), ангиогенезу та ендотеліальної функції (VEGF-A), ніж в осіб, в яких не виявлено несприятливого перебігу захворювання (табл. 2). Вміст ХС ЛПНГ був

значно нижчим у пацієнтів, які не досягли кінцевої точки ($p = 0,031$). Не виявлено статистично значущих відмінностей між когортами за рівнем ЗХС, ТГ, ХС ЛПВГ і швидкістю клубочкової фільтрації.

Через недостатню для аналізу кількість пацієнтів з ОНП Met66Met гена *BDNF* та C1166C гена *ATIIR1*, ми об'єднали їх в одну групу – (Val66Met + Met66Met) та (A1166C + C1166C). Виявлено статистично значущі відмінності між когортами за частотою ОНП C786C гена *eNOS* (rs2070744), (Val66Met + Met66Met) гена *BDNF* (rs6265), (A1166C + C1166C) гена *ATIIR1* (rs5186), тоді як частота Lys198Asn гена *EDN-1* (rs5370) і T344C гена *CYP11B2* (rs1799998) була однаковою в обох когортах пацієнтів.

Таблиця 2

Характеристики біомаркерів пацієнтів зі STEMI залежно від досягнення/недосягнення комбінованої кінцевої точки

Показник	Загальна популяція (n = 177)	Досягли кінцевої точки (n = 75)	Не досягли кінцевої точки (n = 102)	P	
Біомаркери, які циркулюють					
Пік тропоніну I, нг/мл	17,72 (6,34–77,23)	18,46 (8,55–99,45)	13,18 (5,97–68,5)	0,038	
Пік КФК-МВ, Од/л	103,3 (44,9–28,95)	156,9 (123,3–359,0)	81,8 (34,0–153,9)	0,004	
NT-proBNP, пг/мл	246,81 (26,78–610,97)	415,12 (74,45–1305,42)	202,43 (54,48–802,60)	0,001	
sST2, нг/мл	45,81 (32,23–102,47)	63,72 (35,99–134,53)	44,74 (28,25–77,32)	0,018	
VEGF-A, пг/мл	160,33 (83,82–299,62)	229,62 (108,86–379,00)	103,79 (69,80–157,60)	0,028	
MIF, пг/мл	2582,80 (1308,40–4122,20)	3954,00 (3076,30–4964,30)	1277,85 (556,70–1931,80)	0,001	
ЗХС, ммоль/л	4,82 (3,95–5,63)	4,93 (3,98–5,74)	5,08 (4,10–5,79)	0,602	
ТГ, ммоль/л	1,53 (1,17–2,02)	1,63 (1,19–2,06)	1,45 (1,13–1,91)	0,184	
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,12 (0,92–1,28)	1,11 (0,90–1,31)	1,01 (0,90–1,20)	0,359	
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,00 (2,03–3,63)	3,24 (2,11–3,67)	2,91 (2,07–3,99)	0,031	
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв	104,67 ± 27,56	103,68 ± 27,77	107,50 ± 26,96	0,389	
Генетичні біомаркери – одноступеневі поліморфізми					
T786C гена <i>eNOS</i> (rs2070744)	ТТ	73 (41,2%)	21 (28,0%)	22 (21,6%)	0,0001
	ТС	64 (36,1%)	20 (26,7%)	58 (56,9%)	
	СС	40 (22,6%)	34 (45,3%)	22 (21,6%)	
Lys198Asn гена <i>EDN-1</i> (rs5370)	LysLys	74 (41,8%)	30 (40,0%)	44 (43,1%)	$\chi^2 = 0,17$; 0,676
	LysAsn + Asn Asn	103 (58,2%)	45 (60,0%)	58 (56,9%)	
T344C гена <i>CYP11B2</i> (rs1799998)	ТТ	58 (32,8%)	27 (36,0%)	31 (30,4%)	0,326
	ТС	88 (49,7%)	40 (53,3%)	48 (47,1%)	
	СС	31 (17,5%)	8 (10,7%)	23 (22,5%)	
Val66Met + Met66Met гена <i>BDNF</i> (rs6265)	ValVal	45 (25,4%)	13 (17,4%)	32 (31,4%)	$\chi^2 = 4,49$; 0,034
	ValMet + MetMet	132 (74,6%)	62 (82,6%)	70 (68,6%)	
A1166C + C1166C гена <i>ATIIR1</i> (rs5186)	АА	118 (66,7%)	41 (54,7%)	77 (75,5%)	$\chi^2 = 8,43$; 0,0037
	АС + СС	59 (33,3%)	34 (58,7%)	25 (24,5%)	

MIF – фактор, який інгібує макрофаги; ХС ЛПВГ – холестерин ліпопротеїдів високої густини.

Порівняно з пацієнтами без кінцевих точок, особи, котрі їх досягли, демонстрували вищий ризик за шкалою TIMI (табл. 3). Індекс SYNTAX у середньому був однаковим в обох когортах, але тяжче атеросклеротичне ушкодження (> 32 балів) частіше спостерігали у пацієнтів, які досягли комбінованої серцевої точки ($p = 0,011$). Індекс GRACE був порівнянним в обох когортах. STEMI внаслідок ушкодження лівої коронарної артерії частіше спостерігали у пацієнтів з несприятливим прогнозом, ніж в осіб без комбінованих кінцевих точок.

За даними ROC-аналізу, точка відсічення для MIF $\geq 2792,7$ пг/мл, для VEGF-A ≤ 172 пг/мл, для sST2 ≥ 35 пг/мл, як і індекс SYNTAX > 32 і TIMI > 6 були оптимально збалансованими за чутливістю та специфічністю для прогнозу комбінованої кінцевої точки.

Уніваріантний лог-регресійний покроковий аналіз показав, що генотип C786C гена *eNOS* (rs2070744), Val66Met + Met66Met гена *BDNF* (rs6265), A1166C + C1166C гена *AT1R1* (rs5186), рівень MIF $\geq 2792,7$ пг/мл, VEGF ≤ 172 пг/мл, sST2 ≥ 35 пг/мл, NT-proBNP > 300 пг/мл, індекс SYNTAX > 32, TIMI > 6, абдомінальне ожиріння, нестабільна стенокардія до STEMI були статистично значущими предикторами комбінованої кінцевої точки (табл. 4). Інші складові не було залучено до мультivarіантного лог-регресійного аналізу з $p > 0,01$. У подальшому мультivarіантному лог-регресійному

аналізі виявлено, що генотип C786C гена *eNOS* (rs2070744), Val66Met + Met66Met гена *BDNF* (rs6265), A1166C + C1166C гена *AT1R1* (rs5186), рівень MIF $\geq 2792,7$ пг/мл, VEGF ≤ 172 пг/мл, sST2 ≥ 35 пг/мл, SYNTAX > 32 і TIMI > 6 залишилися незалежними статистично значущими предикторами комбінованої кінцевої точки. Після корекції за тяжкістю коронарного атеросклерозу генотипи C786C гена *eNOS* (rs2070744), Val66Met + Met66Met гена *BDNF* (rs6265), A1166C + C1166C гена *AT1R1* (rs5186), рівень MIF $\geq 2792,7$ пг/мл, VEGF-A ≤ 172 пг/мл, sST2 ≥ 35 пг/мл були прогностично значущими, порівнянними зі стандартною моделлю та між собою.

Порівняли оригінальні біомаркерні моделі зі стандартною: TIMI + клас гострої лівошлуночкової СН за Killip \geq II + NT-proBNP > 300 пг/мл + тропонін I > 0,05 нг/мл. Вибір показників для стандартної моделі зумовлений тим, що шкала TIMI прогнозує серцево-судинну смерть до 30-ї доби після STEMI в пацієнтів після тромболітичної терапії, клас гострої лівошлуночкової СН за Killip I і II відповідає тяжчому перебігу хвороби, рівень NT-proBNP > 300 пг/мл свідчить про наявність СН у хворого на STEMI, вміст тропоніну I > 0,05 нг/мл – про наявність некрозу міокарда.

Проведено порівняння різних прогностичних моделей, зокрема стандартної, за чутливістю, спе-

Т а б л и ц я 3

Стратифікація ризику за шкалами TIMI, GRACE та особливості атеросклеротичного ураження коронарних судин у пацієнтів зі STEMI залежно від досягнення/недосягнення комбінованої кінцевої точки

Показник	Загальна популяція (n = 177)	Досягли кінцевої точки (n = 75)	Не досягли кінцевої точки (n = 102)	P
STEMI ризик				
TIMI	6 (4–7)	8 (5–9)	6 (4–8)	0,046
GRACE	150 (120–172)	143 (117–170)	152 (119–176)	0,294
SYNTAX	28,70 ± 6,15	27,54 ± 6,41	25,65 ± 8,82	0,134
> 32	76 (42,9 %)	41 (54,6 %)	35 (34,3 %)	0,011
22–32	79 (44,6 %)	38 (50,7 %)	41 (40,2 %)	0,167
≤ 22	22 (12,4 %)	10 (13,3 %)	12 (11,8 %)	0,765
Інфаркт-залежна артерія				
Ліва низхідна	77 (43,5 %)	52 (69,3 %)	25 (24,5 %)	0,001
Права коронарна	70 (39,5 %)	34 (45,3 %)	36 (35,3 %)	0,181
Артерія, яка огинає	20 (11,3 %)	9 (12,0 %)	11 (10,8 %)	0,804
Кількість ушкоджених судин				
Одна артерія	53 (29,9 %)	27 (36,0 %)	26 (25,5 %)	0,134
Дві артерії та більше	103 (58,2 %)	49 (65,3 %)	54 (52,9 %)	0,100
Ліва низхідна артерія	47 (26,6 %)	21 (28,0 %)	26 (25,5 %)	0,710
Права коронарна артерія	41 (23,2 %)	19 (25,3 %)	22 (21,5 %)	0,554
Артерія, яка огинає	20 (11,3 %)	9 (12,0 %)	11 (10,8 %)	0,804
Стовбур лівої коронарної артерії	12 (6,8 %)	9 (12,0 %)	3 (2,9 %)	0,018

Т а б л и ц я 4

Чинники, які призводять до акумуляції кінцевої точки через 6 міс після STEMI

Дані	Залежна складова: комбінована серцева точка					
	Уніваріантний лінійний регресивний аналіз			Мультиваріантний лінійний регресивний аналіз		
	β-коефіцієнт	ВШ (95 % ДІ)	р	β-коефіцієнт	ВШ (95 % ДІ)	р
Стандартна модель	1,44380	1,9620 (1,1520–8,3644)	0,0230	1,27480	1,6740 (1,12710–6,9520)	0,0460
Генотип C786C гена <i>eNOS</i> (rs2070744) (наявний порівняно з відсутнім)	1,58366	4,8728 (1,4093–16,8481)	0,0123	1,57342	4,8231 (1,5349–15,1552)	0,0071
Генотип Val66Met + Met66Met гена <i>BDNF</i> (rs6265) (наявний порівняно з відсутнім)	0,74033	2,0966 (1,0945–4,4990)	0,0470	0,68301	1,9798 (1,1545–4,1065)	0,0395
MIF ≥ 2792,7 пг/мл	1,2944	1,1253 (1,1137–1,2722)	0,0489	1,2527	1,1162 (1,0965–1,2144)	0,0488
Генотип A1166C гена <i>AT1R1</i> (rs5186) (наявний порівняно з відсутнім)	1,1814	1,1433 (1,0850–2,2100)	0,0414	1,1522	1,1243 (1,0663–1,9811)	0,0466
VEGF-A ≤ 172 пг/мл порівняно з > 172 пг/мл	1,1544	1,1537 (1,0766–2,0132)	0,0301	1,1544	1,1244 (1,0531–1,8832)	0,0426
sST2 ≥ 35 пг/мл порівняно з < 35 пг/мл	1,49352	1,1625 (1,0944–1,2617)	0,001	1,2832	1,1224 (1,1164–1,1626)	0,002
SYNTAX > 32 порівняно з ≤ 32	1,17560	1,9428 (1,2493–3,5422)	0,0244	1,41380	1,6844 (1,1830–2,3655)	0,0234
TIMI > 6 балів порівняно з ≤ 6 балів	1,37250	1,8970 (0,9720–2,880)	0,0410	1,17280	1,0940 (1,010–1,3240)	0,0420
Тютюнокуріння (наявне порівняно з відсутнім)	0,51264	1,6697 (0,3756–7,4222)	0,5006	–	–	–
Цукровий діабет 2 типу (наявний порівняно з відсутнім)	0,35065	0,7042 (0,2961–1,6748)	0,4276	–	–	–
Абдомінальне ожиріння (наявне порівняно з відсутнім)	1,12320	2,1448 (0,4607–3,8995)	0,0383	1,02	1,9560 (0,0774–3,4539)	0,0526
СН за Killip до ПКВ (II–III порівняно з I)	0,14908	0,8615 (0,0713–4,3338)	0,8565	–	–	–
Стабільна стенокардія до STEMI (наявна порівняно з відсутньою)	0,43968	1,5522 (0,3988–6,0419)	0,5260	–	–	–
Нестабільна стенокардія до STEMI (наявна порівняно з відсутньою)	0,78264	2,3177 (1,0611–4,1522)	0,0462	0,71551	1,2317 (0,9815–4,1772)	0,1622
Багатосудинне коронарне ушкодження	0,22359	0,7996 (0,1766–1,2622)	0,3370	–	–	–
E/e' > 15 порівняно з ≤ 15	0,35360	0,9160 (1,0136–1,1630)	0,0870	–	–	–
ХС ЛПНГ, на кожен 0,5 ммоль/л	0,72550	1,4271 (0,9388–3,229)	0,6630	–	–	–
NT-proBNP > 300 пг/мл порівняно з ≤ 300 пг/мл	1,18440	1,7044 (1,0633–2,954)	0,03420	1,17230	1,0144 (1,0330–1,1422)	0,0620
Пік TnI, > 0,05 нг/мл порівняно з ≤ 0,05 нг/мл	0,97510	1,1774 (1,0814–1,302)	0,0467	0,9880	1,1034 (1,0024–1,1852)	0,0710
Пік КФК-МВ, на кожні 50 Од/л	0,47640	1,0254 (1,0180–1,104)	0,4820	–	–	–
Гіперхолестеринемія (наявна порівняно з відсутньою)	0,4582	0,8848 (0,6638–1,1255)	0,6388	–	–	–

ВШ – відношення шансів.

Стандартна модель – комбінація шкали ризику TIMI + СН за Killip і II + NT-proBNP > 300 пг/мл + тропонін I > 0,05 нг/мл.

Т а б л и ц я 5

Чутливість, специфічність, позитивне та негативне прогностичне значення і відношення правдоподібності для предикторної моделі

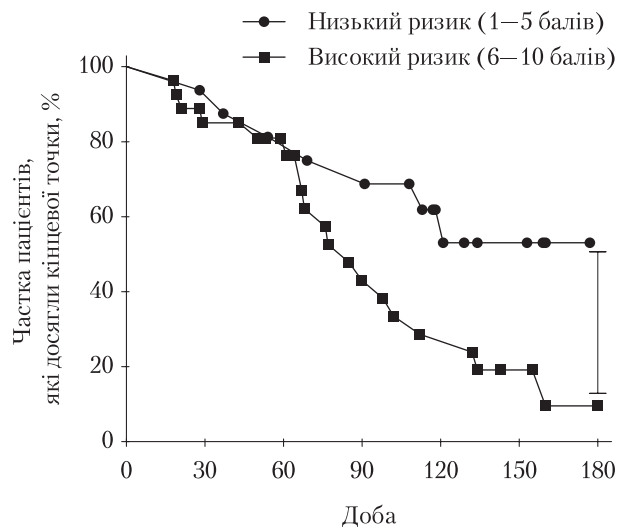
Предикторна модель	AUC (95 % ДІ)	p	Чутливість, %	Специфічність, %	ППЗ, %	НПЗ, %	ПВП, %	НВП, %
Стандартна модель	0,547 (0,450–0,620)	0,4862	75,0	50,0	100	20	1,5	0,5
Генотип Val66Met + Met66Met гена <i>BDNF</i> + MIF \geq 2792,7 пг/мл	0,702 (0,581–0,805)	0,0243	71,6	33,3	86	20	1,07	0,86
Генотип Val66Met + Met66Met гена <i>BDNF</i> + генотип A1166C + C1166C гена <i>AT1R1</i>	0,711 (0,602–0,804)	0,0250	61,6	50,0	87	30	1,22	0,78
Генотип Val66Met + Met66Met гена <i>BDNF</i> + VEGF-A \leq 172 пг/мл	0,694 (0,563–0,806)	0,0284	82,8	75,0	100	23	3,23	0,73
Генотип Val66Met + Met66Met гена <i>BDNF</i> + генотип C786C гена <i>eNOS</i>	0,712 (0,605–0,805)	0,0208	81,6	33,3	100	20	1,5	0,5
Генотип Val66Met + Met66Met гена <i>BDNF</i> + sST2 \geq 35 пг/мл	0,782 (0,656–0,879)	0,0073	82,1	33,3	96	39	1,22	0,55
Генотип Val66Met + Met66Met гена <i>BDNF</i> + MIF \geq 2792,7 пг/мл + генотип A1166C + C1166C гена <i>AT1R1</i>	0,776 (0,661–0,866)	0,0090	86,2	83,3	98	36	5,06	0,17
Генотип Val66Met + Met66Met гена <i>BDNF</i> + MIF \geq 2792,7 пг/мл + VEGF-A \leq 172 пг/мл	0,768 (0,625–0,877)	0,0249	79,1	50,0	92	25	1,58	0,42
Генотип Val66Met + Met66Met гена <i>BDNF</i> + MIF \geq 2792,7 пг/мл + генотип C786C гена <i>eNOS</i>	0,781 (0,667–0,870)	0,0144	80,6	45,0	95	7	1,45	0,44
Генотип Val66Met + Met66Met гена <i>BDNF</i> + MIF \geq 2792,7 пг/мл + sST2 \geq 35 пг/мл	0,791 (0,657–0,890)	0,0266	85,7	75,0	79	9	3,44	0,2
Генотип Val66Met + Met66Met гена <i>BDNF</i> + MIF \geq 2792,7 пг/мл + генотип A1166C + C1166C гена <i>AT1R1</i> + VEGF-A \leq 172 пг/мл	0,854 (0,723–0,938)	0,0062	85,4	75,0	95	50	3,44	0,2
Генотип Val66Met + Met66Met гена <i>BDNF</i> + MIF \geq 2792,7 пг/мл + генотип A1166C + C1166C гена <i>AT1R1</i> + генотип C786C гена <i>eNOS</i>	0,820 (0,710–0,901)	0,0058	84,4	57,1	95	29	1,95	0,28
Генотип Val66Met + Met66Met гена <i>BDNF</i> + MIF \geq 2792,7 пг/мл + генотип A1166C + C1166C гена <i>AT1R1</i> + sST2 \geq 35 пг/мл	0,821 (0,691–0,913)	0,0244	87,5	80	98	40	4,35	0,16
Генотип Val66Met + Met66Met гена <i>BDNF</i> + MIF \geq 2792,7 пг/мл + генотип A1166C + C1166C гена <i>AT1R1</i> + VEGF-A \leq 172 пг/мл + генотип C786C гена <i>eNOS</i>	0,887 (0,764–0,960)	0,0026	85,0	66,7	92	50	2,46	0,19
Генотип Val66Met + Met66Met гена <i>BDNF</i> + MIF \geq 2792,7 пг/мл + генотип A1166C + C1166C гена <i>AT1R1</i> + VEGF-A \leq 172 пг/мл + sST2 \geq 35 пг/мл	0,880 (0,722–0,966)	0,0356	85,7	66,7	92	50	2,61	0,21
Генотип Val66Met + Met66Met гена <i>BDNF</i> + MIF \geq 2792,7 пг/мл + генотип A1166C + C1166C гена <i>AT1R1</i> + VEGF-A \leq 172 пг/мл + генотип C786C гена <i>eNOS</i> + sST2 \geq 35 пг/мл	0,913 (0,765–0,982)	0,0182	89,3	85,7	96	63	6,36	0,13

Стандартна модель – комбінація шкали ризику TIMI + CH за Killip \geq II + NT-proBNP > 300 пг/мл + тропонін I > 0,05 нг/мл.

цифічності, ППЗ, НПЗ та рівнем статистичної значущості (табл. 5) та виявлено, що дві моделі, які ґрунтуються на чотирьох біомаркерах (1 – генотип Val66Met + Met66Met гена *BDNF* + *MIF* $\geq 2792,7$ пг/мл + генотип A1166C + генотип C1166C гена *AT1R1* + *VEGF* ≤ 172 пг/мл; 2 – генотип Val66Met + Met66Met гена *BDNF* + *MIF* $\geq 2792,7$ пг/мл + генотип A1166C + C1166C гена *AT1R1* + *sST2* ≥ 35 пг/мл), дві моделі, котрі ґрунтуються на п'яти біомаркерах (1 – генотип Val66Met + Met66Met гена *BDNF* + *MIF* $\geq 2792,7$ пг/мл + генотип A1166C + C1166C гена *AT1R1* + *VEGF* ≤ 172 пг/мл + генотип C786C гена *eNOS*; 2 – генотип Val66Met + Met66Met гена *BDNF* + *MIF* $\geq 2792,7$ пг/мл + генотип A1166C + C1166C гена *AT1R1* + *VEGF-A* ≤ 172 пг/мл + *sST2* ≥ 35 пг/мл), та одна модель, яка ґрунтується на шести біомаркерах (генотип Val66Met + Met66Met гена *BDNF* + *MIF* $\geq 2792,7$ пг/мл + генотип A1166C + C1166C гена *AT1R1* + *VEGF-A* ≤ 172 пг/мл + генотип C786C гена *eNOS* + *sST2* ≥ 35 пг/мл) продемонстрували оптимальний баланс між чутливістю ($\geq 80\%$ для всіх випадків) та специфічністю ($\geq 66\%$ у всіх випадках) з великими ППЗ ($\geq 90\%$ у всіх випадках) та НПЗ ($\geq 40\%$ у всіх випадках).

На рис. 2 показано комбіновану клінічну кінцеву точку у пацієнтів зі STEMI з наявністю 4–6 біомаркерів + стандартна предикторна модель порівняно зі стандартною предикторною моделлю з додатковими 1–3 біомаркерами.

Порівняння кривих акумуляції кінцевих точок виявило статистично значущі відмінності між пацієнтами з комбінованою клінічною кінцевою точкою, позитивних щодо 4–6 біомаркерів порівняно з 3 та менше біомаркерами (Log-rank тест 0,0341;



Логарифмічний ранговий критерій 0,0314
Відношення ризиків 0,4253; 95 % ДІ 0,1952–0,9264

Рис. 2. Акумуляція комбінованої клінічної кінцевої точки в пацієнтів зі STEMI з наявністю 4–6 біомаркерів + стандартна предикторна модель порівняно зі стандартною предикторною моделлю з додатковими 1–3 біомаркерами

відношення шансів – 0,4796; 95 % ДІ 0,2430–0,9465).

Проведено порівняння прогностичних рівнів стандартної моделі та інших моделей, які ґрунтуються на додаванні одного біомаркера і більше до стандартної моделі (табл. 6). Виявлено статистично значущі відмінності між моделями, які ґрунтуються на комбінації п'яти біомаркерів та більше, зі стандартною моделлю та іншими моделями, котрі також включають стандартну модель. При дода-

Таблиця 6

Порівняння предикторних моделей з інтегральними дискримінативними індексами та рекласифікаційне поліпшення

Показник	Залежна складова: комбінована серцева точка					
	AUC		Індекс рекласифікації		Інтегральний дискримінаційний індекс	
	М (95 % ДІ)	р	М (95 % ДІ)	р	М (95 % ДІ)	р
Стандартна модель	0,547 (0,450–0,620)	–	Reference	–	Reference	–
Будь-який біомаркер + стандартна модель або стандартна модель	0,664 (0,541–0,773)	0,1334	0,23 (0,20–0,25)	0,68	0,031 (0,024–0,039)	0,66
Два біомаркери + стандартна модель або стандартна модель	0,727 (0,601–0,822)	0,0496	0,30 (0,21–0,42)	0,72	0,033 (0,022–0,045)	0,88
Три біомаркери + стандартна модель або стандартна модель	0,774 (0,630–0,882)	0,0371	0,38 (0,23–0,48)	0,12	0,069 (0,047–0,086)	0,12
Чотири біомаркери + стандартна модель або стандартна модель	0,883 (0,756–0,958)	0,0028	0,59 (0,42–0,67)	0,001	0,098 (0,054–0,25)	0,046
П'ять біомаркерів + стандартна модель або стандартна модель	0,910 (0,758–0,981)	0,0294	0,97 (0,60–1,38)	0,001	0,12 (0,090–0,24)	0,032

М – середнє арифметичне значення.

Стандартна модель – комбінація шкали ризику TIMI + CH за Killip \geq II + NT-proBNP $>$ 300 пг/мл + тропонін I $>$ 0,05 нг/мл.

ванні до стандартної моделі (шкала ризику TIMI для STEMI+CH за Killip class II + NT-proBNP > 300 пг/мл + тропонін I > 0,05 нг/мл) чотирьох біомаркерів статистично значущо поліпшувалася С-статистика (AUC = 0,883 (95 % ДІ 0,756–0,958) і AUC = 0,547 (95 % ДІ 0,450–0,620); p = 0,0028), IP (0,59; p = 0,001), ІДІ (0,099; p = 0,046)). Комбінація п'яти біомаркерів також поліпшувала стандартну модель (AUC = 0,910 (95 % ДІ 0,758–0,981; p = 0,0294), IP (0,97; p = 0,001), ІДІ (0,12; p = 0,032)).

За даними тесту Вальда та з урахуванням предикторного коефіцієнта для кожної моделі побудовано оригінальну шкалу, яка ґрунтувалася на прогностичній значущості кожного біомаркера (табл. 7). Наприклад, для стандартної моделі і VEGF-A ≤ 172 пг/мл було призначено по 1 балу прогностичної цінності, а для генотипу C786C гена eNOS, генотипу A1166C + C1166C гена AT1R1, рівня sST2 ≥ 35 пг/мл і MIF ≥ 2792,7 пг/мл – по 2 бала. Загальна шкала – 10 балів (для всієї моделі – 2 Log відношення правдоподібності – 20,06; нульова модель – 2 Log відношення правдоподібності – 35,99; p = 0,0434). Ми висунули гіпотезу, що медіана шкали (5 балів) може розділити пацієнтів з різним ризиком у віддалений період STEMI. Так, наявність 6–10 балів дає змогу виділити пацієнтів з підвищеним ризиком несприятливих клінічних подій, а < 5 балів може асоціюватися з кращим прогнозом.

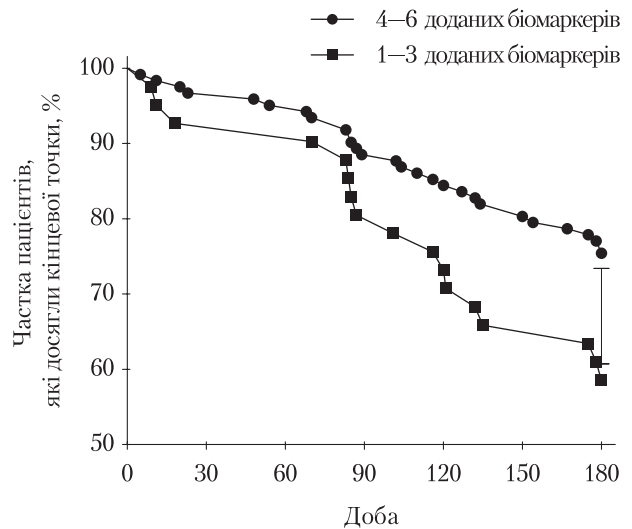
Аналіз за методом Каплана – Меєра дав підставу стверджувати, що пацієнти зі STEMI, в яких ≥ 6 балів за шкалою, мають статистично значущо гірший прогноз, ніж ті, хто набрав < 5 балів (рис. 3).

Отже, оригінальна шкала, котра ґрунтується на біомаркерній предикторній моделі, є кращою за стандартну модель за дискримінативною здатністю прогнозувати комбіновану кінцеву точку у пацієнтів зі STEMI з успішною реваскуляризацією.

Обговорення

Результати нашого дослідження свідчать, що оригінальна предикторна модель, яка ґрунтується на мультимаркерній оцінці, може прогнозувати клінічні кінцеві точки через 6 міс після успішної реваскуляризації в пацієнтів зі STEMI. Після корекції за TIMI кожен із 6 біомаркерів, а саме генотип C786C гена eNOS (rs2070744), генотип Val66Met + Met66Met гена BDNF (rs6265), генотип A1166C + C1166C гена AT1R1 (rs5186), MIF ≥ 2792,7 пг/мл, VEGF-A ≤ 172 пг/мл, sST2 ≥ 35 пг/мл, статистично значущо асоціювався з більшою частотою виникнення комбінованої кінцевої точки.

Розроблено оригінальну модель шкали ризику, яка включає біомаркери з їх предикторними коефіцієнтами. За нашими даними, пацієнти зі STEMI з ≥ 6 балами мали гірший прогноз, ніж ті, хто набрав менше балів. Підтверджено, що запропонована біомаркерна модель краща за традиційну,



Логарифмічний ранговий критерій 0,0341
Відношення ризиків 0.4796; 95 % ДІ 0.2430–0.9465

Рис. 3. Криві Каплана – Меєра відображують різницю в акумуляції комбінованих кінцевих точок пацієнтами зі STEMI з високим (≥ 6 балів) і низьким (< 5 балів) ризиком згідно з оригінальною предикторною моделлю

котра включала TIMI + клас гострої лівошлуночкової СН за Killip ≥ II + NT-proBNP > 300 пг/мл + тропонін I > 0,05 нг/мл.

Відомо, що мікроваскулярна обструкція та зменшений резерв кровотоку після ПКВ тісно пов'язані з порушенням скоротливості, діастолічною дисфункцією, пізньою дилатацією ЛШ та зниженням фракції викиду ЛШ [33, 34]. Несприятливий варіант ремоделювання міокарда та судин асоціюється

Таблиця 7

Оригінальна шкала прогнозу кінцевих точок, яка ґрунтується на предикторній базі біомаркерів, оцінених відповідно до предикторного коефіцієнта

Предикторна модель	AUC	Тест Вальда	Предикторний коефіцієнт	Бали
Стандартна модель	0,547	0,443	38,0	1
MIF ≥ 2792,7 пг/мл	0,664	3,4873	58,0	2
Генотип A1166C + C1166C гена AT1R1	0,650	4,0713	64,1	2
VEGF ≤ 172 пг/мл	0,668	4,0473	53,5	1
Генотип C786C гена eNOS	0,686	5,9783	67,5	2
sST2 ≥ 35 пг/мл	0,706	7,1956	64,0	2
Взагалі	—	—	345,1	10

Стандартна модель – комбінація шкали ризику TIMI + СН за Killip ≥ II + NT-proBNP > 300 пг/мл + тропонін I > 0,05 нг/мл.

з розвитком великих серцевих подій (major adverse cardiac outcome (MACE)) протягом року після STEMI навіть у разі адекватної реперфузії та усунення резидуального стенозу в інфаркт-залежній артерії [19]. Такі традиційні шкали ризику, як TIMI та GRACE, як і біомаркери некрозу (серцеві тропоніни), запалення (С-реактивний протеїн, мієлопероксидаза, фактор росту і диференціювання-15), фіброзу (sST2), біомеханічного стресу (натрійуретичні пептиди, про-адреномедулін), були предикторами MACE та 30-денної летальності пацієнтів зі STEMI, які доповнювали один одного [24, 28, 32], але у зазначених дослідженнях не було враховано успішності відновлення прохідності інфаркт-залежної артерії. Хоча наведені біомаркери пов'язані з міокардіальним стресом, некрозом кардіоміоцитів і запаленням, а також зі смертністю при STEMI, не виявлено суттєвої різниці за предикторною здатністю між традиційними та біомаркер-керованими шкалами ризику для пацієнтів із завершеною реперфузією [36].

У нашому дослідженні підвищення рівня біомаркерів у сироватці крові (MIF $\geq 2792,7$ пг/мл та sST2 ≥ 35 пг/мл), як і дефіцит циркулюючого пулу VEGF-A (J 172 пг/мл), були найбільш надійними предикторами ускладнень після STEMI, які доповнювали один одного. Можливо, ці три біомаркери є найбільш прийнятними для пояснення патогенетичної еволюції мікроциркулярної оклюзії та незадовільної перфузії міокарда після ПКВ, що спричиняє післяінфарктне ремоделювання серця. MIF та VEGF-A є протидіючими чинниками, які сприяють цілісності судин, васкулогенезу, є тригерами низки стимулів (ішемія, гіпоксія, реперфузійне ушкодження) [1]. Рівень sST2 може неспецифічно відображати активність прозапальної реакції, впливати на імунозалежні механізми та вміст продуктів оксидативного стресу, посилювати стрес-зумовлену автофагію, біомеханічний стрес міокарда та його ушкодження [7, 10]. Таким чином, зазначена комбінація біомаркерів відрізняється від традиційної, яка включає натрійуретичні пептиди та маркери некрозу міокарда.

Оскільки мікросудинне запалення та ендотеліальна дисфункція малих коронарних судин супроводжує феномен по-reflow та асоціюється з гібернацією та оглушеністю кардіоміоцитів, ми припустили, що ОНП генів, котрі відіграють провідну роль у запаленні, цілісності судин, репарації, ангіогенезі, можуть координувати схильність до ушкодження міокарда при STEMI і таким чином зумовлювати серцево-судинний ризик. Дійсно, у попередніх дослідженнях виявлено асоціації між поліморфізмом T786C гена *eNOS*, серцево-судинною смертніс-

тю, ризиком інфаркту міокарда, СН і повторної госпіталізації після STEMI [31, 43]. Однонуклеотидний поліморфізм Lys198Asn гена *EDN-1* (rs5370) і T344C гена *CYP11B2* (rs1799998) були відповідальними за ризик серцево-судинних захворювань, фібриляції передсердь та СН [6, 11]. Генотип Met66Met гена *BDNF* (rs6265) асоціювався зі зниженою концентрацією BDNF у сироватці крові та прямо пропорційно корелював з підвищеним серцево-судинним ризиком та рівнем смертності [17]. Крім того, в пацієнтів зі STEMI та нестабільною стенокардією спостерігали підвищений вміст сироваткового BDNF порівняно з пацієнтами зі стабільною стенокардією, що дає підставу припустити його вплив на стабільність бляшки [9]. Однонуклеотидний поліморфізм A1166C гена *AT1R1* супроводжується надекспресією рецепторів AT-1 на поверхні ендотелію та асоціюється з ризиком серцево-судинних подій [23, 35]. Хоча зазначені ОНП залучені у патогенез мікроциркулярної дисфункції, лише три з них (C786C гена *eNOS*, Val66Met + Met66Met гена *BDNF* та A1166C + C1166C гена *AT1R1*) мали предикторне значення у пацієнтів зі STEMI після ПКВ. Однак лише комбінація 4–6 циркулюючих та генетичних біомаркерів демонструвала добре збалансовану чутливість та специфічність. Прогностична дискримінативна значущість нашої оригінальної моделі була підтверджена даними аналізу за методом Каплана – Меєра.

Отже, запропонована нами оригінальна модель прогнозування дає змогу краще стратифікувати пацієнтів зі STEMI з ризиком виникнення ускладнень, ніж традиційна шкала TIMI. Доведено, що шкали GRACE та SYNTAX не мають переваг порівняно зі стандартною моделлю, котра ґрунтується на комбінації шкали TIMI + клас гострої лівошлуночкової СН за Killip і II + NT-proBNP > 300 пг/мл + тропонін I $> 0,05$ нг/мл. Традиційні системи оцінки не дають змоги коректно стратифікувати пацієнтів зі STEMI після завершеної реваскуляризації.

Висновки

Нова оригінальна предикторна модель, яка включає комбінацію циркулюючих та генетичних біомаркерів (генотип C786C поліморфізму гена *eNOS* (rs2070744), генотип Val66Met + Met66Met гена *BDNF* (rs6265), генотип A1166C + C1166C гена *AT1R1* (rs5186), MIF $\geq 2792,7$ пг/мл, VEGF-A ≤ 172 пг/мл, sST2 ≥ 35 пг/мл), є кращою за стандартну модель (TIMI + СН за Killip \geq II + NT-proBNP > 300 пг/мл + тропонін I $> 0,05$ нг/мл) за дискримінантною здатністю передбачати клінічні події у пацієнтів зі STEMI.

Конфлікт інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту – О. П.;

збір і обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних – О. П., М. К., О. Б.; редактування – М. К., О. Б.

Література

- Berezin A. E. Endogenous vascular repair system in cardiovascular disease: The role of endothelial progenitor cells // *Australasian Medical J.* – 2019. – Vol. 12 (2). – P. 42–48.
- Berezin A. E., Samura T. A. Prognostic value of biological markers in myocardial infarction patients // *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* – 2013. – Vol. 21 (2). – P. 142–150. doi: 10.1177/0218492312449341.
- Casas J. P., Bautista L. E., Humphries S. E., Hingorani A. D. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1359–1365.
- Catapano A. L., Graham I., De Backer G. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias: The Task Force for the Management of Dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // *Atherosclerosis.* – 2016. – Vol. 253. – P. 281–344. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
- Ciftçi C., Melil S., Cebi Y. et al. Association of endothelial nitric oxide synthase promoter region (T-786C) gene polymorphism with acute coronary syndrome and coronary heart disease // *Lipids Health Dis.* – 2008. – Vol. 7. – P. 5. doi: 10.1186/1476-511X-7-5.
- Colombo M. G., Ciofini E., Paradossi U., Bevilacqua S., Biagini A. ET-1 Lys198Asn and ETA receptor H323H polymorphisms in heart failure // *Cardiology.* – 2006. – Vol. 105 (4). – P. 246–252.
- Dong J., Xu M., Zhang W., Che X. Effects of sevoflurane pretreatment on myocardial ischemia-reperfusion injury through the Akt/Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha (HIF-1α)/Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) signaling pathway // *Med. Sci. Monit.* – 2019. – Vol. 25. – P. 3100–3107. doi: 10.12659/MSM.914265.
- Eagle K. A., Lim M. J., Dabbous O. H. et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291. – P. 2727–2733.
- Ejiri J., Inoue N., Kobayashi S. et al. Possible role of brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of coronary artery disease // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 2114–2120.
- Ferraro B., Leoni G., Hinkel R. et al. Pro-angiogenic macrophage phenotype to promote myocardial repair // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 73 (23). – P. 2990–3002.
- Fontana V., de Faria A. P., Barbaro N. R. et al. Modulation of aldosterone levels by -344 C/T CYP11B2 polymorphism and spironolactone use in resistant hypertension // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2014. – Vol. 8 (3). – P. 146–151. doi: 10.1016/j.jash.2013.12.001.
- Gajanana D., Weintraub W. S., Kolm P. et al. Trends in death rate 2009 to 2018 following percutaneous coronary intervention stratified by acuteness of presentation // *Am. J. Cardiol.* – 2019. – pii. S0002-9149 (19)30890-2. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.07.059. [Epub ahead of print].
- Gibson C. M., Pinto D. S., Murphy S. A. et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1535–1543.
- Gomma A. H., Elrayess M. A., Knight C. J., Hawe E., Fox K. M., Humphries S. E. The endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp and -786T>C) gene polymorphisms are associated with coronary in-stent restenosis // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 1955–1962. doi: 10.1053/ehj.2002.3400.
- Granger C. B., Goldberg R. J., Dabbous O. et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 163. – P. 2345–2353.
- Ibanez B., James S., Agewall S. et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39 (2). – P. 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Jiang R., Babyak M. A., Brummett B. H. et al. Brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) polymorphism is associated with disease severity and incidence of cardiovascular events in a patient cohort // *Am. Heart J.* – 2017. – Vol. 190. – P. 40–45. doi: 10.1016/j.ahj.2017.05.002.
- Kappetein A. P., Dawkins K. D., Mohr F. W. et al. Current percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting practices for three-vessel and left main coronary artery disease. Insights from the SYNTAX run-in phase // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2006. – Vol. 29 (4). – P. 486–491.
- Keeley E. C., Boura J. A., Grines C. L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 13–20. doi: 10.1016/S0140-6736 (03)12113-7.
- Kirby A., GebSKI V., Keech A. C. Determining the sample size in a clinical trial // *Med. J. Aust.* – 2002. – Vol. 177. – P. 256–257 [PMID: 12197821].
- Kosmidou I., McAndrew T., Redfors B. et al. Correlation of admission heart rate with angiographic and clinical outcomes in patients with right coronary artery ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: HORIZONS-AMI (The Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) Trial // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6 (7). doi: 10.1161/JAHA.117.006181.
- Levey A. S., Stevens L. A., Schmid C. H., Zhang Y. L., Castro A. F., Feldman H. I., Kusek J. W., Eggers P., Van Lente F., Greene T., Coresh J, for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150. – P. 604–612. [PMCID: PMC2763564].
- Martinez P. F., Oliveira-Junior S. A., Polegato B. F., Okoshi K., Okoshi M. P. Biomarkers in acute myocardial infarction diagnosis and prognosis // *Arq Bras Cardiol.* – 2019. – Vol. 113 (1). – P. 40–41. doi: 10.5935/abc.20190131.
- Morrow D. A., Antman E. M., Charlesworth A. et al. TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation. An Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 2031–2037.
- Morrow D. A., Sabatine M. S., Brennan M. L. et al. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18 // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 1096–1102.
- Nia S. K., Ziaee S., Boroumand M. A., Anvari M. S., Pourgholi L., Jalali A. The impact of vascular endothelial growth factor +405 C/G polymorphism on long-term outcome and severity of coronary artery disease // *J. Clin. Lab Analysis.* – 2017. – Vol. 31 (4). – e22066.
- O'Donoghue M. L., Morrow D. A., Cannon C. P. et al. Multimarker risk stratification in patients with acute myocardial infarction // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5 (5).
- Oemrawsingh R. M., Lenderink T., Akkerhuis K. M. et al. Multimarker risk model containing troponin-T, interleukin 10, myeloperoxidase and placental growth factor predicts long-term cardiovascular risk after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome // *Heart.* – 2011. – Vol. 97. – P. 1061–1066.
- Park D. W., Clare R. M., Schulte P. J. et al. Extent, location, and clinical significance of non-infarct-related coronary artery disease among patients with ST-elevation myocardial infarction // *JAMA.* – 2014. – Vol. 312. – P. 2019–2027. doi: 10.1001/jama.2014.15095.
- Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: 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 J. Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18. – P. 891–975. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- Rossi G. P., Maiolino G., Zanchetta M. et al. The T (-786)C endothelial nitric oxide synthase genotype predicts cardiovascular mortality in high-risk patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1166–1174. doi: 10.1016/j.jacc.2006.05.046.
- Sabatine M. S., Morrow D. A., de Lemos J. A. et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: B-type natriuretic peptide // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 1760–1763.
- Shiraishi J., Kohno Y., Sawada T. et al. Predictors of in-hospital outcome after primary percutaneous coronary intervention for recurrent myocardial infarction // *Circ J.* – 2008. – Vol. 72. – P. 1225–1229.
- Shiraishi J., Kohno Y., Sawada T. et al. Predictors of in-hospital prognosis after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction requiring mechanical support devices // *Circ J.* – 2010. – Vol. 74. – P. 1152–1157.

35. Sousa A. C., Reis R. P., Pereira A. et al. Genetic polymorphisms associated with the onset of arterial hypertension in a Portuguese population // *Acta Med. Port.* — 2018. — Vol. 31 (10). — P. 542–550.
36. Suter L. G., Li S. X., Grady J. N. et al. National patterns of risk-standardized mortality and readmission after hospitalization for acute myocardial infarction, heart failure, and pneumonia: update on publicly reported outcomes measures based on the 2013 release // *J. Gen. Intern. Med.* — 2014. — Vol. 29. — P. 1333–1340.
37. Tarantini G., D'Amico G., Brener S. J. et al. Survival after varying revascularization strategies in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel coronary artery disease: A Pairwise and Network Meta-Analysis // *JACC Cardiovasc Interv.* — 2016. — Vol. 9 (17). — P. 1765–1776.
38. Thiele H., Akin I., Sandri M. et al. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock // *N. Engl. J. Med.* — 2017. — Vol. 377. — P. 2419–2432.
39. Thomas M. P., Bates E. R. Update on primary PCI for patients with STEMI // *Trends Cardiovasc Med.* — 2017. — Vol. 27 (2). — P. 95–102. doi: 10.1016/j.tcm.2016.06.010.
40. Watson C. J., Webb N. J., Bottomley M. J., Brenchley PE. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production // *Cytokine.* — 2000. — Vol. 12 (8). — P. 1232–1235.
41. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.* — 2018. — Vol. 39 (33). — P. 3021–3104 doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
42. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. Authors/Task Force members. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // *Eur. Heart J.* — 2014. — Vol. 35. — P. 2541–2619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278.
43. Xiang-Zhen Kong, Zheng-Yi Zhang, Lian-Hua Wei, Rui Li, Jing Yu. The endothelial nitric oxide synthase gene T-786C polymorphism increases myocardial infarction risk: A meta-analysis // *Med. Sci. Monit.* — 2017. — Vol. 23. — P. 759–766. doi: 10.12659/MSM.899905.
44. Yanishi K., Nakamura T., Nakanishi N. et al. A Simple risk stratification model for ST-elevation myocardial infarction (STEMI) from the combination of blood examination variables: Acute Myocardial Infarction-Kyoto Multi-Center Risk Study Group // *PloS One.* — 2016. — Vol. 11 (11). — e0166391. doi: 10.1371/journal.pone.0166391.

Новая оригинальная шкала прогноза неблагоприятных событий после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

О. В. Петюнина¹, Н. П. Копица¹, А. Е. Березин²

¹ ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

² Запорожский государственный медицинский университет

Цель работы — определить дискриминативную значимость новой оригинальной шкалы прогнозирования клинических событий после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) у пациентов с успешной реваскуляризацией.

Материалы и методы. Из общей популяции пациентов со STEMI (n = 268) в исследование включено 177 лиц, которым проведена успешная реваскуляризация с использованием первичного перкутанного коронарного вмешательства. Кровоток через инфаркт-зависимую артерию восстановлен на уровне ТИМІ ІІІ. При госпитализации в стационар проводили клиническую оценку больных, коронарную ангиографию, эхокардиографию и доплерографию, определяли степень риска по шкалам ТИМІ, SYNTAX и GRACE, уровень биомаркеров (циркулирующих и генетических). Комбинированную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть, обратимая стенокардия/инфаркт миокарда, повторно диагностированная сердечная недостаточность и повторная госпитализация по сердечно-сосудистым причинам) оценивали через 6 мес наблюдения.

Результаты и обсуждение. Комбинированная сердечная точка отмечена у 75 (40,6%) пациентов: повторно диагностированная сердечная недостаточность — у 46 (26,0%), сердечно-сосудистая смерть — у 12 (6,8%), большие сердечные события (major adverse cardiac outcome (MACE)) — у 58 (32,8%), повторная госпитализация по сердечно-сосудистым причинам — у 17 (9,6%). Откорректированный по тяжести коронарного атеросклероза мультивариантный лог-регрессионный анализ показал, что генотип C786C гена *eNOS*, генотип Val66Met + Met66Met гена мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor (BDNF)), генотип A1166C + C1166C гена рецептора ангиотензина-II 1 типа (angiotensin-II receptor type 1 (AT1R1)), фактор, ингибирующий макрофаги (macrophage inhibitory factor (MIF)), васкулоэндотелиальный фактор роста-A (vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A)), растворимый супрессор опухоленеза-2 (soluble ST2 (sST2)) продемонстрировали более значимую прогностическую ценность по сравнению со стандартной моделью. Модели, основанные на использовании 4–6 биомаркеров, имели преимущества перед основанными на использовании 1–3 биомаркеров относительно прогнозирования комбинированной конечной точки (Log-rank тест = 0,0341; отношение шансов 0,4796; 95% доверительный интервал 0,2430–0,9465). Разработана модель прогноза неблагоприятных событий, основанная на наличии генотипов C786C гена *eNOS*, (A1166C + C1166C) гена *AT1R1*, уровня sST2 в сыворотке крови ≥ 35 пг/мл, VEGF-A ≤ 172 пг/мл и MIF $\geq 2792,7$ пг/мл. Пациенты со STEMI, у которых количество баллов превышало медиану (> 5 баллов), имели статистически значимо худший прогноз, чем лица с меньшим количеством баллов.

Выводы. Предложенная модель прогноза неблагоприятных конечных точек после STEMI по дискриминативной значимости была лучше, чем стандартная.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, клинические события, биомаркерная модель, прогноз.

New original scale of prognosis of adverse outcome after ST segment elevation myocardial infarction

O. V. Petyunina¹, M. P. Kopytsya¹, A. E. Berezin²

¹ SI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

² Zaporizhzhia State Medical University

The aim — to determine the discriminative potency of new original scale of prognosis of poor clinical outcomes after ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) in patients with complete revascularization.

Materials and methods. From entire population of STEMI patients (n = 268) we enrolled 177 individuals who underwent complete revascularization with the use of primary percutaneous coronary intervention (PCI). Blood flow through the culprit artery was restored at TIMI III level. During hospital admission, patients underwent clinical evaluation, coronary angiography, echocardiography and Dopplerography, the degree of risk was determined using TIMI, SYNTAX and GRACE scales, and the level of biomarkers (circulating and genetic) were assessed. Combined clinical end point, which included CV death, recurrent angina/myocardial infarction, newly diagnosed heart failure and hospitalization for cardiovascular reasons were determined for 6 months of follow-up.

Results and discussion. Combined end point was determined in 75 (40.6%) patients: newly onset of heart failure was reported in 46 patients (26.0%), CV death occurred in 12 (6.8%) patients, major adverse cardiac events (MACEs) were determined in 58 (32.8%) patients, recurrent hospitalization due to CV reasons was fixed in 17 (9.6%) patients. Multivariate log-regression analysis corrected for the severity of coronary atherosclerosis showed that C786C genotype of *eNOS* gene, Val66Met + Met66Met genotype of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF), A1166C + C1166C genotype of angiotensin-II receptor type 1 (ATIIR1), macrophage inhibitory factor (MIF), vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A), soluble tumorigenesis-2 suppressor (sST2) showed more significant predictive value compared to the standard model. Models based on the use of 4–6 biomarkers had advantages over those based on the use of 1–3 biomarkers in the prediction of a combined endpoint (Log-rank test = 0.0341; odds ratio 0.4796; 95% confidence interval 0.2430–0.9465). A model for predicting adverse events was developed based on the presence of C786C genotype of *eNOS* gene, (A1166C + C1166C) of ATIIR1 gene, serum sST2 ≥ 35 pg/ml, VEGF-A ≤ 172 pg/ml and MIF ≥ 2792.7 pg/ml. Patients with STEMI who had a score higher than the median (> 5 points) had a statistically significantly worse prognosis than individuals with a lower score.

Conclusions. The proposed predictive model of adverse endpoints after STEMI had better discriminative ability than the standard model.

Key words: ST-segment elevation myocardial infarction, clinical events, biomarker-based model, prediction.