

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ Q-ІНФАРКТУ МІОКАРДА, АСОЦІЙОВАНОГО З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

*Сиволап В. Д., Михайловська Н. С.
Запорізький державний медичний університет*

Досліджений перебіг Q-інфаркту міокарда у 256 хворих з метаболічним синдромом протягом п'яти років спостереження. За допомогою багатофакторного покрокового дискримінантного аналізу встановлені основні предиктори розвитку кінцевої крапки (коронарна смерть): підвищений рівень фактору некроза пухлини- α , C-реактивного білка, ендотеліну-1, сечової кислоти, глікозильованого гемоглобіну, загального холестерину, індекс маси міокарда та співвідношення VE/VA на мітральному клапані. Запропоновані математичні рівняння, що дозволяють виділити хворих з метаболічним синдромом з високим ризиком несприятливого перебігу Q-інфаркту міокарда.

Ключові слова: інфаркт міокарда, метаболічний синдром, предиктори коронарної смерті.

Ішемічна хвороба серця продовжує займати головне місце в структурі захворюваності і є однією з провідних причин смертності та інвалідації населення [1]. Близько третини всіх гострих коронарних подій складає Q-інфаркт міокарда (ІМ). Більше 25% інфарктів міокарда в Україні виникає в осіб працездатного віку [1, 2]. Смертність від інфаркту міокарда залишається на високому рівні і складає 18,5 на 100 тис. населення України [1, 2, 4]. Щорічно в Україні виникає до 50 тисяч нових випадків інфаркту міокарда [1].

Основними факторами ризику ішемічної хвороби серця та її загрозливого прояву інфаркту міокарда являються ожиріння, артеріальна гіпертензія, дисліпопротеїнемія, інсулінорезистентність, цукровий діабет, які є складовими частинами метаболічного синдрому (МС) [3]. За останні роки досягнуті значні успіхи у вивченні патофізіології МС та його несприятливого впливу на розвиток атеросклерозу, ІХС та ІМ з позицій пануючої сьогодні концепції «сумарного ризику» [3, 5, 7].

У пацієнтів із метаболічним синдромом атеросклероз розвивається на 10–15 років раніше, швидко прогресує і набагато частіше ускладнюється фатальними серцево-судинними розладами [5]. МС асоціюється з більшою госпітальною летальністю, високою загальною смертністю як у перші 30 днів після перенесеного ІМ, так і в наступні 1–5 років [5, 10]. Згідно з керівництвом Національної освітньої програми з холестерину діабет класифікують як «еквівалент ризику» ІХС: порушення, яке має абсолютний 10-річний ризик для нової коронарної події дорівнює тому, що спостерігається у пацієнтів без діабету з діагностованою ІХС (Adult Treatment Panel III, 2002) [3]. Основні предиктори несприятливого перебігу інфаркту міокарда, асоційованого з метаболічним синдромом, досліджені недостатньо [6, 8, 9]. Все

це зумовлює актуальність даного дослідження.

Мета роботи: вивчити предиктори фатальних коронарних подій у хворих на інфаркт міокарда з метаболічним синдромом на основі побудови математичної моделі.

Матеріали та методи

У дослідження включено 256 хворих з метаболічним синдромом (середній вік $64,55 \pm 0,49$ років), чоловіки – 55,86% (143 особи), жінки – 44,14% (113 особи), які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні для лікування хворих на інфаркт міокарда Міської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя.

Діагноз гострий Q-ІМ встановлювали відповідно до рекомендацій ВОЗ та Європейського товариства кардіологів, 2003. Метаболічний синдром було діагностовано за критеріями Міжнародної федерації з діабету (International Diabetes Federation, IDF, 2005) за принципом «1 основний + 2 додаткових критерія». Найявність та ступінь ожиріння визначали на підставі розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) (ВОЗ, 1997). Центральний (андроїдний) тип ожиріння визначали за окружністю талії з урахуванням специфіки для різних етнічних груп (для чоловіків-європейців ≥ 94 см; для жінок-європейців $\geq 0,80$ см).

Цукровий діабет 2 типу діагностували відповідно критеріям ВОЗ (1999). Діагноз артеріальної гіпертензії встановлювали за рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2003).

Хворі отримували базисну терапію згідно наказу МОЗ України № 436 от 03.07.2006 «Програма надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом з елевациєю ST

(інфарктом міокарда з зубцем Q)» з використанням антикоагулянтів, антиагрегантів, нітратів, гіполіпідемічних засобів та системної тромболітичної терапії за показаннями.

Усім хворим на Q-інфаркт міокарда при надходженні до стаціонару проводили комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження згідно загальноприйнятих стандартів. На базі інфарктного відділення Міської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя проводили клініко-інструментальне обстеження хворих: ЕКГ в стані спокою в 12 стандартних відведеннях, антропометрію, 6-хвилинний тест ходи, добове моніторування ЕКГ та артеріального тиску (АТ), еходоплеркардіоскопію за загальноприйнятими методиками. Оцінювалася кінетика стінок, визначалися показники кардіогемодинаміки: кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний індекс лівого шлуночка (КДІЛШ, КСІЛШ, мл/м²), фракція викиду (ФВ, %), індекс маси міокарда (ІММ, г/м²), а також показники діастолічної функції лівого (vm) та правого шлуночків (vt): максимальна швидкість раннього й пізнього наповнення (Ve, Va, див/с), їхнє співвідношення (Ve/Va), час ізвольомічного розслаблення (IVRT, с). При аналізі ВСР використовували параметри, рекомендовані Комітетом експертів Європейського товариства кардіологів і Північноамериканського товариства стимуляції й електрофізіології (часові та спектральні характеристики, співвідношення LF/HF – показник симпато-парасимпатичної рівноваги).

На базі біохімічної лабораторії Міської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя досліджувалась функціональна активність тромбоцитів, фібриногену, глюкози, глікозильованого гемоглобіну (HbA1C), сечової кислоти. На базі Центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету (завідувач – д. мед. н., проф. Абрамов А. В.) здійснювали визначення рівня інсуліну, С-пептиду, С-реактивного білка (СРБ), інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактора некрозу пухлини (ФНП-α), ендотеліну-1 (ЕТ-1), інсуліноподібного фактора росту (IGF), інгібітора тканинного активатора плазміногену-1 (ІТАП-1), загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та високої щільності (ЛПНЩ, ЛПВЩ) в гострому періоді та через 6, 12 місяців спостереження. Всі надані реактиви використовувались згідно інструкції для проведення аналізу, що надавалася до набору. Індекс НОМА Інсулінорезистентність визначали за допомогою індексу НОМА (модель оцінки гомеостазу для інсулінорезистентності):

$$\text{НОМА} = \frac{\text{інсулін натще (мкМО/мл)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)}}{22,5}$$

Матеріали для аналізу тривалого спостереження (5 років) отримані шляхом особистого контакту, телефонної розмови з хворими або родиною хворого, аналізу медичної документації. Усі хворі надавали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Методика обстеження пацієнтів відповідає всім вимогам морально-етичних норм у відповідності до правил ІСН/СРП, Хельсінкської декларації (1964), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та законодавства України.

Цифровий матеріал підданий варіаційній статистичній обробці за допомогою пакета прикладних програм «Statistica» (version 6.0, Stat Soft Ins, США, ліцензія № АХХR712D833214FAN5). З метою виявлення незалежних предикторів досягнення кінцевої крапки та створення прогностичної моделі був проведений багатофакторний лінійний дискримінантний аналіз Фішера, при проведенні якого для відбору найбільш інформативних параметрів була застосована процедура покрокового включення змінних. Ці клініко-лабораторні та інструментальні ознаки були оцінені шляхом розрахунку значень Wilks' Lambda, аналізували отриману систему класифікаційних рівнянь та адекватність моделі. В якості кінцевої крапки використовували коронарну смерть (летальний наслідок через ускладнення ІХС) протягом 5 років від моменту включення в дослідження.

Результати дослідження

Усього у групі з МС (256 пацієнтів) вмерло 55 (21,48%) хворих з встановленою причиною смерті від коронарної катастрофи. Відповідно отриманим даним, найбільшу дискримінаційну здатність у межах прогнозування ризику розвитку коронарної смертності протягом найближчих п'яти років мали такі показники: ФНП, СРБ, сечова кислота, ІММЛШ, VE/VAvm, рівень ЗХС, ендотеліну-1, HbA1C (табл. 1).

Важливо відзначити, що в отриманій моделі граничними, у межах оцінки статистичної значущості, були параметри тиреоїдної панелі (Т4 вільний, ТТГ), співвідношення VE/VA на трикуспідальному клапані, СТЛА, рівень кортизолу, лептину, ступінь агрегації тромбоцитів, ФВ, індекс НОМА. Для побудови більш адекватної моделі ми провели аналіз тільки зі значущими показниками (табл. 2). Аналіз значень Wilks' Lambda показав, що зменшення кількості використовуваних параметрів не привело до значимого зниження якості та раціональності моделі прогнозу коронарної смерті в найближчі 5 років, що свідчить о якісній дискримінації та високої коректності отриманого алгоритму. Вірогідність помилки прогнозу летального наслідку у хворих на ІМ з МС склала менше, ніж 5% у порівнянні з аналізом, проведеним з використанням усіх включених в модель факторів (значення Wilks' Lambda склало 0,89; F=3,3067; P<0,0008).

**Результати дискримінантного аналізу Фішера прогнозу коронарної смерті
при аналізі усіх включених у модель параметрів**

Показники	Wilks' Lambda	Часткове значення Wilks' Lambda	F-величина	Рівень значимості	Толерантність	Цінність коефіцієнта детермінації
1	2	3	4	5	6	7
СРБ	0,84204	0,96145	5,27526	0,02263	0,79759	0,20241
НЬА1С	0,83206	0,97351	3,95609	0,04802	0,69493	0,30507
Індекс НОМА	0,80975	0,99635	0,75892	0,38468	0,1845	0,8155
IGF-1	0,80714	0,99957	0,08918	0,76552	0,69484	0,30516
IVRT, мс	0,8084	0,99802	0,41163	0,52186	0,45471	0,54529
ІТАП-1	0,80682	0,99997	0,00629	0,93685	0,69664	0,30336
VE/VA vm	0,8382	0,96605	4,252	0,04045	0,34225	0,65775
VE/VA vt	0,81408	0,99104	1,87106	0,17284	0,7039	0,2961
LF/HF	0,80689	0,99988	0,02408	0,87682	0,64857	0,35143
Вік	0,80682	0,99997	0,00654	0,93563	0,74265	0,25735
ДАТ	0,8071	0,99962	0,07963	0,77808	0,21547	0,78453
ІЛ-6	0,80684	0,99994	0,01249	0,91114	0,84092	0,15908
ІЛ-1	0,8068	0,99999	0,00138	0,97038	0,85151	0,14849
ІММ ЛШ	0,83939	0,96463	4,56853	0,03374	0,2537	0,7463
ІМТ	0,80747	0,99916	0,17375	0,67724	0,62815	0,37185
Інсулін	0,80706	0,99966	0,06998	0,79163	0,15287	0,84713
КДІ ЛШ	0,80814	0,99834	0,34485	0,55768	0,13691	0,86309
Кортизол	0,81127	0,99448	1,14824	0,28517	0,77357	0,22643
КСІ ЛШ	0,80966	0,99646	0,73531	0,39216	0,10033	0,89967
Лептин	0,81118	0,9946	1,12502	0,29008	0,67864	0,32136
ЛПВЩ	0,80682	0,99996	0,00832	0,92743	0,67664	0,32336
ЛПНЩ	0,80685	0,99992	0,01579	0,90012	0,45149	0,54851
Сечова кислота	0,84181	0,96172	4,96998	0,02687	0,80227	0,19773
ОТ/ОБ	0,80765	0,99894	0,22071	0,639	0,77728	0,22272
Стать	0,83976	0,96418	3,17296	0,05179	0,54968	0,45032
САТ	0,80694	0,99982	0,03734	0,84697	0,23014	0,76986
Швидкість агрегації тромбоцитів	0,80708	0,99964	0,07526	0,7841	0,46179	0,53821
Ступінь агрегації тромбоцитів	0,81125	0,9945	1,14439	0,28597	0,47179	0,52821
Т4 вільний	0,81665	0,98793	2,52853	0,11333	0,66532	0,33468
Тригліцериди	0,80688	0,9999	0,02159	0,88332	0,69831	0,30169
ТТГ	0,8145	0,99054	1,97783	0,16112	0,469	0,531
ФВ	0,8103	0,99567	0,90012	0,34386	0,30704	0,69296
Фібриноген	0,80697	0,99978	0,04612	0,83017	0,8036	0,1964
ФНП-α	0,84587	0,9569	5,77381	0,01715	0,66763	0,33237
ЗХС	0,83455	0,97047	4,10159	0,04413	0,43072	0,56928
ЕТ-1	0,83308	0,97227	4,01663	0,04636	0,85036	0,14964

Таблиця 2

Кінцева модель прогнозу коронарної смерті у хворих МС відповідно до результатів дискримінантного аналізу Фішера

Показники	Wilks' Lambda	Часткове значення Wilks' Lambda	F-величина	Рівень значимості	Толерантність	Цінність коефіцієнта детермінації
ИММ ЛШ	0,91656	0,97402	3,99466	0,04675	0,97292	0,02708
VA/VE vm	0,91405	0,97676	3,95114	0,04816	0,95955	0,04045
Сечова кислота	0,91534	0,97535	3,90841	0,04937	0,942	0,058
СРБ	0,91671	0,97386	4,03522	0,04565	0,96209	0,03791
ФНП	0,91874	0,97167	4,59448	0,03306	0,94819	0,05181
ЕТ-1	0,90859	0,98275	3,94698	0,04827	0,97997	0,02003
НЬА1С	0,90367	0,98822	3,98918	0,0471	0,92598	0,07402
ЗХС	0,91667	0,97391	4,02398	0,04595	0,96465	0,03535

Таблиця 3

Коефіцієнти при незалежних змінних факторів, що впливають на розвиток коронарної смерті при МС

Показники	Коронарна смерть	Вживаність
ИММ ЛШ	0,129391	0,120671
VE/VA vm	3,181278	3,791564
Сечова кислота	65,72121	61,63228
СРБ	5,708091	4,483498
ФНП	0,016662	0,01437
Ендотелін-1	1,341965	1,381321
НЬА1С	5,906554	5,815797
ЗХС	3,589778	3,33427
константа	-110,782	-101,138

Таблиця 4

Класифікаційна таблиця прогнозуємих наслідків

Фактичний наслідок	Прогнозуємий наслідок		Коректний відсоток
	Коронарна смерть	Вживання	
Коронарна смерть	196	5	97,51%
Вживання	8	47	85,45%

Данні параметрів дискримінантного аналізу Фішера, що визначають летальний наслідок при МС, представлені в таблиці 3.

Наведені результати лінійного дискримінантного аналізу Фішера дозволили отримати наступну схему класифікаційних рівнянь:

$$D_1 = 0,129391 \times \text{ИММ ЛШ} + 3,18 \times \text{VE/VAvm} + 65,72 \times \text{Сечова кислота} + 5,708 \times \text{СРБ} + 1,342 \times \text{ЕТ-1} + 0,017 \times \text{ФНП} + 5,91 \times \text{НЬА1С} + 3,59 \times \text{ЗХС} - 110,782;$$

$$D_2 = 0,121 \times \text{ИММ ЛШ} + 3,79 \times \text{VE/VAvm} + 1,63 \times \text{Сечова кислота} + 4,48 \times \text{СРБ} + 1,38 \times \text{ЕТ-1} + 0,014 \times \text{ФНП} + 5,816 \times \text{НЬА1С} + 3,33 \times \text{ЗХС} - 101,138,$$

де D_1 – летальний наслідок; D_2 – одужання (з ускладненнями або без).

Інтерпретація результатів: прогноз пацієнта буде відноситися до того класу, для якого класифікаційне рівняння у порівнянні з іншим буде вище, що дозволить константувати ризик розвитку фа-

тального наслідку. Коректність побудованого прогнозу підтверджується високою чутливістю та специфічністю відносно правильності прогнозування фатальних наслідків після перенесеного ІМ протягом п'яти років при наявності МС. Отримана класифікаційна таблиця передбачених та спостережуваних наслідків наведена нижче (табл. 4).

Таким чином, чутливість методу склала 97,51% при специфічності більше 80%, що є достатньо високим показником і вказує на можливість використання отриманої моделі при ІМ з МС з метою прогнозування фатального наслідку.

Висновки

1. Для прогнозування кінцевої крапки (коронарна смерть) у пацієнтів на інфаркт міокарда доцільно використовувати багатофакторну статистичну модель із врахуванням восьми осно-

вних чинників.

2. У хворих на Q-інфаркт міокарда з метаболічним синдромом за даними багатофакторного покрокового дискримінантного аналізу основними предикторами розвитку коронарної смерті протягом п'яти років спостереження можна вважати підвищений рівень фактору некроза пухлини- α , C-реактивного білка, ендотеліну-1,

сечової кислоти, глікозильованого гемоглобіну, загального холестерину, індекс маси міокарда та співвідношення VE/VA на мітральному клапані.

Перспективи подальших розробок: оптимізація лікування хворих на Q-інфаркт міокарда з метаболічним синдромом з урахуванням виявлених особливостей перебігу захворювання, змін кардіогемодинаміки та нейрогуморальних показників.

Література

1. Манойленко Т. Г. и соавт. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу (аналітико-статистичний посібник) / Манойленко Т. Г., Ревенько І. Л., Гандзюк А. В. – Київ, 2009. – 146 с.
2. Пархоменко О. М., Гур'єва О. С., Шумаков О. В. та ін. Клініко-інструментальні маркери оцінки несприятливого перебігу госпітального періоду гострого інфаркту міокарда // Укр. кардіол. журн. – 2005. – № 6. – С. 10–18.
3. Рекомендації Української асоціації кардіологів та Української асоціації ендокринологів «Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету і серцево-судинних захворювань». – Київ, 2008. – 29 с.
4. Сайгітов Р. Т., Глезер М. Г., Семенов Д. П. и др. Прогнозирование госпитальных исходов при острым коронарном синдроме // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 2. – С. 42–49.
5. Скибчик В. А., Соломенчук Т. М. Инфаркт миокарда із супутнім цукровим діабетом 2 типу: статеві особливості предикторів виникнення, клінічного перебігу та причин смерті // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2004. – № 1 (6). – С. 45–51.
6. Скибчик В. А. Інсулінорезистентність та системне запалення у хворих на гострий інфаркт міокарда і цукровий діабет 2-го типу: клінічне значення // Укр. мед. часопис. – 2 (58) – III/IV. – 2007. – С. 72–77.
7. Сергейкин Р. В., Ляшенко Г. Н., Шоенко Н. П., Мовчан М. Г. Особенности течения инфаркта миокарда у больных, страдающих сахарным диабетом // Медицина неотложных состояний – 2006. – № 3(4). – С. 54.
8. Kim J. K., Alley D., Seeman T. et al. Recent changes in cardio-vascular risk factors among women and men // J. Womens Health. – 2006. – Vol. 15, № 6. – P. 734–746.
9. Thielmann M., Massoudy P., Neuhauser M. et al. Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients undergoing emergency coronary artery bypass surgery with non-ST-elevation or ST-elevation acute coronary syndromes // Circulation. – 2006. – Vol. 114, № 1, Suppl. – P. 101–109.
10. Zeller M., Steg P. G., Ravisy J. et al. Prevalence and Impact of Metabolic Syndrome on Hospital Outcomes in Acute Myocardial Infarction. Arch Intern Med. May 23. – 2005. – Vol. 165. – P. 1192–1198.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ Q-ИНФАРКТА МИОКАРДА, АССОЦИИРОВАННОГО С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Сыволап В. Д., Михайловская Н. С.

Запорожский государственный медицинский университет

Исследовано течение Q-инфаркта миокарда у 256 хворих с метаболіческим синдромом на протяжении пяти лет наблюдения. При помощи многофакторного пошагового дискримінантного анализа установлены основные предикторы развития конечной точки (коронарная смерть): увеличенный уровень фактора некроза опухоли- α , C-реактивного белка, эндотелина-1, мочевой кислоты, гликозилированного гемоглобина, общего холестерина, индекс массы миокарда и соотношение VE/VA на митральном клапане. Предложены математические уровнения, котроны позволяют выделить больных с метаболіческим синдромом с высоким риском неблагоприятного прогноза Q-инфаркта миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, метаболіческий синдром, предикторы коронарной смерти.

PROGNOSIS OF TREND OF Q-WAVE MYOCARDIAL INFARCTION, ASSOCIATED WITH METABOLIC SYNDROME

Syvolap V. D., Michaylovskaya N. S.

Zaporizhzhia State Medical University

Trend of 256 patient with Q-wave myocardial infarction with metabolic syndrome was investigated during 5 years. With the help of multifactor step by step discriminant analysis such main predictors of development of end point (coronary death) were determined as increased level of tumor necrosis factor- α , C-reactive protein, endothelin-1, uric acid, glycosylated hemoglobin, total cholesterol, index of myocardium mass and VE/VA ratio on the mitral valve. Mathematic formulas, which allow to separate patients with metabolic syndrome with high risk of unpleasant prognosis of Q-wave myocardial infarction, were proposed.

Keywords: myocardial infarction, metabolic syndrome, coronary death predictor.