

Новый стресс-индуцированный маркер — ростовой фактор дифференцировки 15 в оценке прогноза течения разных форм острого коронарного синдрома

Цель работы — оценить уровень ростового фактора дифференцировки 15 (РФД 15) у пациентов с разными формами острого коронарного синдрома (ОКС) в раннем периоде заболевания.

Материалы и методы. В исследование включались пациенты с разными формами ОКС. Все пациенты подверглись стандартному обследованию и лечению по протоколу, дополнительно в 1-е сутки был определен РФД 15.

Результаты и обсуждение. Достоверная разница в уровне биомаркера РФД 15 отмечалась у больных с нестабильной стенокардией (НС) и острым инфарктом миокарда (ОИМ) с Q ($p \leq 0,05$). Установлена корреляционная взаимосвязь между уровнем РФД 15 и показателями госпитальной летальности по шкале GRACE. Уровень РФД 15 у больных, умерших в течение 6 мес после ОКС, достоверно отличался от показателей в группе выживших ($p = 0,0001$).

Выводы. РФД 15 предположительно является чувствительным маркером прогноза ОКС, так как достоверно отличается в своем значении в группе умерших и выживших. Полученные результаты дают основания думать о возможном использовании нового биомаркера в повседневной клинической практике для совершенствования стратификации риска у данной категории больных.

Ключевые слова:

острый коронарный синдром, стратификация, ростовой фактор дифференцировки 15, прогноз.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире [14]. В 2013 г. в Украине больше половины смертей было обусловлено ССЗ (398 тыс. людей — 65,7 % от всего количества умерших в стране). Группа пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) является по характеру гетерогенной, около 70 % всех пациентов составляют пациенты с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСБ ST) и нестабильной стенокардией (НС) [6, 18]. При детальном анализе госпитальная летальность выше в группе больных с ОКС с подъемом ST (ОКСП ST), но 6-месячный прогноз в обеих группах был одинаковый (12 и 13 % соответственно) [11]. Поэтому основой для выбора оптимальной стратегии ведения пациентов с ОКС (особенно с ОКСБ ST) является стратификация риска, что помогает более точно оценить прогноз течения заболевания в ближайший и отдаленный периоды.

Стратификация риска должна проводиться как можно раньше (в первые 24 ч). Основная цель — быстро и точно выявить пациентов высокого риска и сократить время на принятие решения о выборе тактики лечения (выбор между ранней инвазивной стратегией и консервативной).



И.Р. Вишневская,
Н.П. Копица,
Н.В. Белая,
Н.В. Титаренко

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

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Вишневська Ірина Русланівна
мол. наук. співр. відділу гострого інфаркту міокарда

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а
E-mail: ivichenka@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
15 січня 2014 р.

Стратификация риска базируется на клинических, электрокардиографических (ЭКГ), лабораторных и инструментальных данных. Первичную и наиболее важную роль в диагностике ОКС играет ЭКГ. Исключительно важной является её динамическая оценка, регистрация ЭКГ в момент приступа и в межприступный период [2]. Ранее считалось, что отсутствие изменения на ЭКГ автоматически относило больного в группу низкого риска, однако данные целого ряда исследований указывают на гетерогенность этой группы пациентов. В метаанализе, проведенном J. Abdulla, B. Brendorp и соавт. в 2002 г. [3], включавшим 6676 пациентов, продемонстрировано, что отсутствие зубца Q было ассоциировано с выживаемостью пациентов в течение первых 30 дней и не влияло на выживаемость больных в отдаленный период. Сдвиг сегмента ST является более точным предиктором высокого риска, однако у части пациентов с ОКС (особенно ОКСБ ST) изменения на ЭКГ совсем отсутствуют в первые часы заболевания, что затрудняет диагностику. Также следует учесть, что ЭКГ в состоянии покоя неадекватно отображает динамический характер коронаротромбоза и ишемии миокарда. Практически 2/3 всех эпизодов ишемии миокарда в фазу нестабильности клинически «немые».

В настоящее время для оценки риска осложнений ОКС предложен ряд систем (шкал): Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), Global Register of Acute Coronary Events (GRACE), которые включают в себя различные составляющие. Украинское общество кардиологов рекомендует применять данные шкалы для стратификации риска всем больным, поступившим с диагнозом ОКС.

Важное внимание в стратификации риска уделяется биомаркерам. Большое количество биомаркеров было протестировано с точки зрения концепции оценки риска и ранней диагностики ОКС (Н — концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (НТ — про МНП), сердечные тропонины (Тн), С-реактивный протеин (СРП)).

Используемые модели стратификации риска ОКС и биомаркеры имеют разную доказательную базу. Эксперты Американского общества кардиологов/Американской ассоциации сердца [15] определили класс и уровень доказательности используемых шкал и биомаркеров. Так, Тн относится к классу I с уровнем доказательности B, НТ — про МНП — класс IIb, уровень доказательности B, шкалы GRACE, TIMI — IIa, уровень доказательности B. На сегодняшний день проводится усовершенствование существующих моделей стратификации путем добавления к ним

новых биомаркеров, более чувствительных, с высокой степенью доказательности, с целью более точной и ранней стратификации риска. Биомаркеры, которые сочетают в себе свойства нескольких типов (разные аспекты патогенеза) (ESC, 2012), являются наиболее перспективными.

Одним из таких многообещающих биомаркеров является стресс-индуцированный ростовой фактор дифференцировки 15 (РФД 15), изучение которого началось с 1997 г. [13]. Макрофаг — ингибирующий цитокин-1 относится к надсемейству белков трансформирующего фактора роста β . Был проведен целый ряд исследований [7], где РФД 15 подтвердил свое функциональное значение в кардиоваскулярной системе. Отмечено, что повышение РФД 15 свидетельствует о наличии как общего стресса, так и связанного с нитрозативным и цитокиновым механизмом. В основе нашего понимания роли РФД 15 в патофизиологии развития ССЗ лежат доклинические данные о его защитном эффекте для миокарда во время развития стресса. Он выделяется из кардиомиоцитов в ответ на ишемию и реперфузию в мышечной модели и экспрессируется в зоне инфаркта в миокарде человека [8, 16]. Введение рекомбинантного РФД 15 в зону инфаркта подавляет воспалительные реакции посредством контррегуляторных цитокинов. Таким образом, в большинстве исследований высокий уровень циркулирующего РФД 15 отмечался у пациентов высокого риска развития ОКС и сердечной недостаточности [4]. Также в ряде исследований, где была оценена роль РФД 15 в стратификации риска больных с ОКС (GUSTO-IV, FRISC-2, ASSENT-2, AMI) [10, 12, 17], показана его прогностическая значимость в отдаленном периоде заболевания [9].

Цель работы — оценить уровень ростового фактора дифференцировки 15 у пациентов с разными формами острого коронарного синдрома в раннем (первые 28 дней) периоде заболевания.

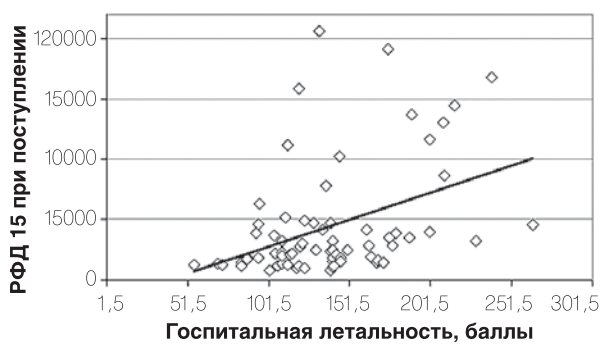
Материалы и методы

В исследование включили пациентов, поступивших с диагнозом ОКС и давших согласие на участие. Критериями исключения являлись: отказ от подписания информированного согласия, терминальная печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, психические заболевания, наркомания, алкоголизм. Все больные были однородны по полу и возрасту.

Обследовано 70 больных с разными формами ОКС, из них 54 мужчины и 16 женщин (средний возраст $63,0 \pm 1,2$ года), поступивших в ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины». Диагноз был

Таблиця 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	ОИМ с Q n = 38 (54 %)	ОИМ без Q n = 14 (20 %)	НС n = 18 (26 %)
Возраст, годы	64,5 ± 1,6	60,1 ± 2,6	61,4 ± 2
Пол			
• Мужчины	27	10	16
• Женщины	11	4	1
Кардиоваскулярный риск			
• Курение, %	26	29	24
• Гипертония, %	79	91	88
• Сахарный диабет, %	16	15	23
• ИМ в анамнезе	13	28	38
Реваскуляризация (стентирование, %)	55	57	24
Клиренс креатинина, мл/мин	71,3 ± 6,4	84,2 ± 28	79,1 ± 6,7
РФД 15 (средний уровень), пг/мл	5443 ± 877	2923 ± 473	2421 ± 406
РФД 15 < 1200 пг/мл, чел.	1	1	4
РФД 15 1200—1800 пг/мл, чел.	7	2	5
РФД 15 > 1800 пг/мл, чел.	30	11	8
Глюкоза, ммоль/л	8,03 ± 0,72	7,3 ± 0,63	6,38 ± 0,52
СРП, мг/л	11,3 ± 2,64	7,8 ± 4,09	4,88 ± 1,13
Общий холестерин, ммоль/л	4,92 ± 0,23	5,35 ± 0,21	4,7 ± 0,34
Исход (госпитальный период)			
• Выжившие, чел.	31	14	17
• Умершие, чел.	7	0	0
Оценка риска по шкале GRACE, баллы	161,1 ± 6,6	129,6 ± 7,8	100,9 ± 4,9

**Рисунок.** Взаимосвязь показателей GRACE и GDF 15, пг/мл ($r = 0,5$; $p < 0,01$)

подтвержден данными клинической картины, ЭКГ и определением маркера некроза миокарда — тропонина I. Больные разделены на три группы: 38 пациентов с острым инфарктом миокарда с зубцом Q (ОИМ с Q), 14 — с острым инфарктом миокарда без зубца Q (ОИМ без Q),

18 — с нестабильной стенокардией (НС). Подробная клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Период наблюдения составил 6 мес. Конечной точкой была смерть в течение 6 мес от начала развития заболевания. Через 6 мес (± 2 нед) по телефону мы получили 95 % информации от включенных в исследование пациентов. Образцы сыворотки крови были взяты у пациентов из вены при поступлении и хранились при температуре -70 °C. Всем больным проведено стандартное обследование, лабораторные методы исследования: общеклинический и биохимический анализ крови, определение маркера некроза миокарда — тропонина I (DAI, США), дополнительно определен уровень биомаркера — РФД 15 (ИФА «Immunochem 2100», набор «BioVendor», Чешская Республика). Все параметры были определены в течение 24 ч от момента поступления. Нормальное значение для РФД 15 — менее 1200 пг/мл (Kai C. Wollert, 2007 [7]).

Всем больным проводилась электрокардиограмма в 12 отведениях, эхокардиографическое исследование (для оценки фракции выброса и зоны повреждения миокарда) по показаниям, коронароангиография с целью определения степени поражения коронарного русла и решения вопроса о хирургическом лечении. Для стратификации риска использовали шкалу GRACE. При поступлении всем пациентам был рассчитан риск смерти с помощью калькулятора [1].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Статистика 6.0 с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При проведении статистической обработки определены средние значения РФД 15 для трех групп пациентов: при НС — (2421 ± 406) пг/мл, ОИМ без Q — (2923 ± 473) пг/мл, у больных с ОИМ с Q — (5443 ± 877) пг/мл. Достоверная разница в уровне биомаркера отмечалась только у больных с НС и ОИМ с Q ($p \leq 0,05$). Достоверная разница уровня РФД 15 была в группах больных с повторным инфарктом миокарда в анамнезе и без такового ($p \leq 0,05$). При оценке ишемического риска по шкале GRACE больные с НС вошли в группу низкого риска (до 109 баллов по шкале), больные с ОИМ без Q — в группу умеренного риска (109—140 баллов), а больные ОИМ с Q соответствовали группе высокого ишемического риска (> 161 балла). Установлена корреляционная взаимосвязь средней силы между уровнем РФД 15 и показателями госпитальной летальности по шкале GRACE в баллах ($r = 0,5$; $p < 0,01$) (рисунок).

Таблиця 2. Сравнительный уровень РФД 15 и риска смерти по шкале GRACE в зависимости от исхода

Госпитальный период	Умершие (n = 7)	Выжившие (n = 62)	p
Средний уровень РФД 15, пг/мл	8573 ± 2559	3855 ± 496	0,0075
Оценка риска по шкале GRACE, баллы	197,83 ± 17	134,3 ± 4,9	0,0001
Через 6 мес	n = 8	n = 61	
Средний уровень РФД 15 (пг/мл) (отдаленный период — 6 мес)	9599 ± 442	3478 ± 438	0,0001
Оценка по шкале GRACE (риск смерти в течение 6 мес), баллы	172,4 ± 8,24	111,05 ± 4,09	0,0000

В течение периода наблюдения 8 человек достигли конечной точки: за период госпитализации умерло 7 (10 %) больных — 5 женщин и 2 мужчины, в течение 6 мес умер 1 больной.

При оценке риска по шкале GRACE группа умерших соответствовала высокому риску смерти, а группа выживших — умеренному риску смерти в госпитальный период (табл. 2). Установлена зависимость между уровнем РФД 15 и неблагоприятным прогнозом (см. табл. 2). Средний уровень РФД 15 в группе выживших составил (3855 ± 496) пг/мл, в группе умерших — (8573 ± 2559) пг/мл (p = 0,0075). Уровень РФД 15 у больных, умерших в течение 6 мес после ОКС, достоверно отличался от показателей в группе выживших (p = 0,0001).

Проведенное исследование показало, что однократно определенный уровень РФД 15 при поступлении, возможно, является предиктором неблагоприятного исхода ОКС, особенно у больных с ОИМ с Q, учитывая, что все умершие больные были из данной группы. Также высокий уровень РФД 15 был ассоциирован с наступлением конечной точки — смерти в течение 6 мес от начала заболевания. Отмечен достоверно высокий уровень РФД 15 у больных с повторным инфарктом миокарда, что дополнительно может свидетельствовать в пользу прогностической ценности данного биомаркера. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения роли биомаркера в прогнозе ОКС.

Выводы

В результате проведенных исследований установлено, что уровень ростового фактора дифференцировки 15 зависит от величины зоны поражения миокарда, что подтверждается достоверным отличием уровня биомаркера в группе пациентов с острым инфарктом миокарда с зубцом Q и перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе. Ростовый фактор дифференцировки 15 является чувствительным маркером прогноза острого коронарного синдрома, так как достоверно отличается в своем значении в группе умерших и выживших. Полученные результаты дают основания думать о возможном использовании нового биомаркера в повседневной клинической практике.

Перспективы дальнейших исследований. Несмотря на современные подходы в лечении ОКС, летальность в данной группе пациентов остается высокой, причем как в группе ОКС с подъемом сегмента ST, так и в группе ОКС без подъема сегмента ST. Поэтому усовершенствование стратификации риска является актуальным. В дальнейших исследованиях будут выделены наиболее прогностически значимые показатели с целью построения прогностической модели стратификации риска. Будет оценена роль РФД 15 в прогнозе развития осложнений и летального исхода у больных, перенесших ОКС.

Список литературы

1. Глобальный реестр острых коронарных событий [Электронный ресурс].— Режим доступа: <http://www.outcomes-umassmed.org/grace>.
2. Пархоменко А.Н., Гурьева О.С., Шумаков А.В., Сосницкий В.Н. Комбинированное применение магнитокардиографии и электрокардиографии высокого разрешения в диагностике резидуальной ишемии у больных с острым инфарктом миокарда // УКЖ.— 2008.— № 5.
3. Abdulla J., Brendorp B., Torp-Redersen C. et al. Does the electrocardiographic presence of Q-waves influence the Survival of patients with acute myocardial infarction? // *Ibid.*— 2012.— P. 1008—1014.
4. Eitel I., Blase P., Adams V. et al. Growth-differentiation factor 15 as predictor of mortality in acute reperfused ST-elevation myocardial infarction: insights from cardiovascular magnetic resonance // *Heart.*— 2011.— 97.— P. 632—640.

5. Fox K.A., Eagle K.A., Gore J.M. et al. GRACE and GRACE 2 Investigators. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009.— *GRACE // The Heart.*— 2010.— Vol. 96 (14).— P. 1095—1101.
6. GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE. Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes // *Am. Heart J.*— 2001.— Vol. 141 (2).— P. 190—199.
7. Kai C. Wollert, Tibor Kempf. Growth Differentiation Factor 15 for Risk Stratification and Selection of an Invasive Treatment Strategy in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome // *Circulation.*— 2007.— Vol. 116.— P. 1540—1548.
8. Kempf T., Eden M., Strelau J. et al. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury // *Circ. Res.*— 2008.— 98.— P. 351—360.
9. Kempf T., Björklund E., Olofsson S. et al. Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction // *Eur. Heart J.*— 2007.— Vol. 28.— P. 2858—2865.

10. Lindahl B., Timmer J.R., Ottervanger J.P. et al. Usefulness of biomarkers for predicting long-term mortality in patients with diabetes mellitus and non-ST-elevation acute coronary syndromes (GUSTO IV substudy) // *Am. J. Cardiol.*— 2006.— Jan. 15.— Vol. 97 (2).— P. 167—172.
11. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004 // *Eur. Heart J.*— 2006, Oct.— Vol. 27 (19).— P. 2285—2293.
12. Marc P. Bonaca, David A. Morrow, Eugene Braunwald et al. Growth Differentiation Factor-15 and Risk of Recurrent Events in Patients Stabilized After Acute Coronary Syndrome. Observations From PROVE IT-TIMI 22 // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.*— 2011.— Vol. 31.— P. 203—210.
13. Michelle R. Bootcov. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF- β superfamily Proc. Natl. Acad. Sci. USA Immunology // *Cell Biology.*— 1997.— Vol. 94.— P. 11514—11519.
14. Murray C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990—2020 // *The Lancet.*— 1997.— N 349.— P. 1498—1504.
15. Scott R. Wright, MD, FACC, FAHA, 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non—ST-Elevation Myocardial Infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2011.— Vol. 57.— P. 1920—1959.
16. Xu J., Kimball T.R., Lorenz J.N. et al. Gdf15/mic-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with smad protein activation // *Circ. Res.*— 2006.— Vol. 98.— P. 342—350.
17. Xu J., Kimball T.R., Lorenz J.N. et al. GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation // *Circ. Res.*— 2008.— Feb.— 17.— Vol. 98 (3).— P. 342—350.
18. Yeh R.W., Sidney S., Chandra M. et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.*— 2010.— Jun. 10.— Vol. 362 (23).— P. 2155—2165.

I.P. Вишнеvsька, М.П. Копиця, Н.В. Біла, Н.В. Титаренко

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

Новий стрес-індукований маркер — ростовий фактор диференціювання 15 в оцінці перебігу різних форм гострого коронарного синдрому

Мета роботи — оцінити рівень ростового фактора диференціювання 15 (РФД 15) у пацієнтів із різними формами гострого коронарного синдрому (ГКС) у ранньому періоді захворювання.

Матеріали та методи. У дослідження залучали пацієнтів з різними формами ГКС. Всі пацієнти підлягали стандартному обстеженню та лікуванню за протоколом, додатково в 1-шу добу був визначений РФД 15.

Результати та обговорення. Достовірна різниця у рівні біомаркера РФД 15 відзначалася у хворих з нестабільною стенокардією (НС) і гострим інфарктом міокарда (ГІМ) з Q ($p \leq 0,05$). Встановлено кореляційний взаємозв'язок між рівнем РФД 15 і показниками госпітальної летальності за шкалою GRACE. Рівень РФД 15 у хворих, померлих протягом 6 міс після ГКС, достовірно відрізнявся від показників у групі, що вижили ($p = 0,0001$).

Висновки. РФД 15, ймовірно, є чутливим маркером прогнозу ГКС, так як достовірно відрізняється у своєму значенні в групі померлих і тих, що вижили. Отримані результати дають підстави думати про можливе використання нового біомаркера в повсякденній клінічній практиці для удосконалення стратифікації ризику у цієї категорії хворих.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, стратифікація, ростовий фактор диференціювання 15, прогноз.

I.R. Vishnevskaya, N.P. Kopitsa, N.V. Belaya, N.V. Titarenko

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

The new stress-induced marker growth differentiation factor 15 in the assessment of different forms of acute coronary syndrome

Objective. To assess the level of growth differentiation factor 15 (GDF 15) in patients with various forms of acute coronary syndrome in the early period of the disease.

Materials and methods. In the study were included patients with different forms of ACS. All patients were made to undergo a standard investigation and treatment according to the protocol, in addition the level of GDF 15 was determined during the first day of hospitalization.

Results and discussion. Significant difference in the level of GDF 15 observed in patients with unstable angina and Q-wave acute myocardial infarction ($p \leq 0.05$). Correlation analysis of the level of GDF 15 and GRACE score showed significant correlation. The level GDF 15 of patients who died within 6 months after ACS, significantly different from the level of GDF 15 in the group of survivors ($p = 0.0001$).

Conclusions. GDF 15 is presumed to be a sensitive marker for prognosis of ACS because it has a significantly different level in the group died and survived. The obtained results give reason to think about the possible use this new biomarker in routine clinical practice to improve risk stratification in these patients.

Key words: acute coronary syndrome, stratification, growth differentiation factor 15, prognosis.