

На правах рукописи

Каюмова Гюзелия Хатыбулловна

**ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ, ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
БЕЛКОВЫХ ФАКТОРОВ РОСТА И ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ
КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ**

14.01.04 - Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Рязань - 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ульяновский государственный университет»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Разин Владимир Александрович**

Официальные оппоненты:

Эрлих Алексей Дмитриевич - доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы», заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии

Лебедев Петр Алексеевич - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой терапии Института профессионального образования

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » 2018 года в « » часов на заседании диссертационного совета Д 208.084.04 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, адрес организации: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34) и на сайте www.rzgmu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Песков О.Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по настоящее время остается глобальной медико-социальной проблемой во всем мире. Эпидемиология коронарной патологии охватывает как трудоспособное молодое население, так и население пожилого, старческого возрастов.

В борьбе по снижению смертности от инфаркта миокарда (ИМ) острый коронарный синдром (ОКС) явился наиболее распространенным диагнозом в России, так как стратегия гипердиагностирования ОКС методически способствует снижению случаев исхода в инфаркт миокарда и летальности от него. Другим качественным способом стратификации риска смерти и инфаркта является тщательный анализ прогноза ОКС.

Риск летального исхода у пациентов с ОКС значительно выше, и поэтому в каждом конкретном случае стратификация риска требует индивидуального подхода и целесообразности выявления пациентов, нуждающихся в более интенсивной терапии. В повседневной практике врача оценка стратификационного риска ОКС проводится по шкалам и таблицам TIMI, PURSUIT, GRACE и GUSTO. Все они отличаются хорошей прогностической точностью в отношении риска смерти и ИМ в течение 1 года, в связи с чем, могут быть полезны для определения пациентов, которые получают наибольшие преимущества, включая раннюю реваскуляризацию коронарных сосудов. Поэтому наиболее актуальны исследования новых маркеров ОКС, которые отвечали бы не только современным требованиям специфичности и доступности, но и способствовали бы диагностированию заболевания в первые клинические часы и прогнозировали бы исход как в период госпитализации, так и после выписки из стационара.

В настоящее время особый интерес обращен к медиаторам воспаления, участвующим в атеротромботическом процессе сосудистой стенки. При этом частное изучение полярного тандема из белковых факторов роста и

повреждения – ассоциированного с беременностью протеина плазмы-А и инсулиноподобного фактора роста-1 (РАРР-А и IGF-I) при ОКС не только передают патогенез атеротромботического процесса в сосудистой стенке, но и сочетаются с правилами дифференциального диагноза и обладают способностью прогнозировать исход заболевания.

Цель исследования:

Целью настоящего исследования является изучение диагностического и прогностического значений белковых факторов роста и повреждения, ассоциированного с беременностью протеина плазмы - А и инсулиноподобного фактора роста - 1, у пациентов с острым коронарным синдромом.

Задачи исследования

В соответствии с поставленной целью исследования были определены следующие задачи:

1. Изучить плазменные концентрации ассоциированного с беременностью протеина плазмы - А и инсулиноподобного фактора роста - 1 у пациентов с острым коронарным синдромом.
2. Определить диагностическое значение плазменных концентраций ассоциированного с беременностью протеина плазмы - А и инсулиноподобного фактора роста - 1 при остром коронарном синдроме.
3. Определить прогностическое значение плазменных концентраций ассоциированного с беременностью протеина плазмы - А и инсулиноподобного фактора роста - 1 при остром коронарном синдроме.

Научная новизна работы

1. Впервые в Российской Федерации проведено рандомизированное совместное исследование плазменных концентраций РАРР-А и IGF-I у пациентов с острым коронарным синдромом, по результатам которого выявлено диагностическое, прогностическое значение белков при острой коронарной патологии.
2. Впервые в Российской Федерации определены референтные значения

плазменных концентраций PAPP-A и IGF-I при исходе острого коронарного синдрома в инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию.

3. Впервые в Российской Федерации настоящее исследование определяет, что уровни плазменной концентрации PAPP-A обладают способностью прогнозировать летальность от инфаркта миокарда в период госпитализации.

4. Впервые в Российской Федерации настоящее исследование открывает прогностическое свойства IGF-I при остром коронарном синдроме: уровни плазменных концентраций IGF-I обладают способностью прогнозировать вероятность летального исхода от инфаркта миокарда в более отдаленный период после острой коронарной патологии.

5. Впервые в Российской Федерации разработан и представлен патент. «Способ прогнозирования летальности у пациентов с инфарктом миокарда» RU 2 646490 C1. МПК А61В 5/0205 (2006.01), G01N33/50 (2006.01): способ прогнозирования летальности у пациентов с ИМ, который заключается в определении концентрации белковых факторов в плазме крови в первые 24 часа острой коронарной патологии и при плазменной концентрации PAPP-A более 20 мМЕ/л наблюдается негативный прогноз госпитальной летальности, а снижение уровня IGF-I менее 150 нг/мл у пациентов с инфарктом миокарда является неблагоприятным прогностическим фактором полугодовой летальности.

Теоретическая значимость результатов исследования

Результаты данного исследования создадут теоретическую основу для дальнейшего изучения нового полярного тандема из белков - ассоциированный с беременностью протеин плазмы - А и инсулиноподобный фактор роста - 1 у пациентов с острым коронарным синдромом. Выявление диагностических и прогностических свойств ассоциированного с беременностью протеин плазмы - А и инсулиноподобного фактора роста - 1 при острой коронарной патологии создаст теоретические предпосылки для изменения концепции диагностирования и прогнозирования коронарной патологии.

Практическая значимость результатов исследования

Определение плазменных концентраций IGF-I, PAPP-A у пациентов с ОКС в неотложной кардиологии позволит врачу диагностировать ИМ в первые часы заболевания; определить прогноз летального исхода и перспективы выживаемости в период госпитализации, а также в более отдаленный период после острого коронарного события.

Внедрение результатов исследования

Методы исследования плазменных концентраций IGF-I и PAPP-A при ОКС внедрены в практическую деятельность ГУЗ «Областной кардиологический диспансер» и многопрофильной больницы ООО «ВМ Клиник» города Ульяновска. Ряд выводов используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета. На основании проведенного исследования разработан и получен патент на изобретение: пат. 2646490 Рос. Федерация, МПК А61В 5/0205, G01N33/50. Способ прогнозирования летальности у пациентов с инфарктом миокарда / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин; ФГБОУ ВО УЛГУ. - №2016137188; заявл.16.09.16; опубл. 05.03.10. Бюл.№7.

Положения, выносимые на защиту

1. Изменения плазменных концентраций IGF-I и PAPP-A альтерируются острым коронарным синдромом.
2. Плазменные концентрации IGF-I и PAPP-A диагностируют инфаркт миокарда в ранние клинические часы острого коронарного синдрома.
3. Уровни плазменных концентраций IGF-I и PAPP-A при остром коронарном синдроме обладают прогностическим значением, определяющим риск инфаркта миокарда и смерти от него как в период госпитализации, а также в более отдаленный период после острого коронарного события.

Апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием

современных экспериментальных методов исследования и интерпретацией полученных данных с учетом развитых к настоящему моменту представлений о методах и способах диагностирования и лечения ОКС, прогнозирования исхода заболевания. Апробация диссертации проведена на межкафедральном совещании кафедр факультетской терапии, пропедевтики внутренних болезней, госпитальной терапии, терапии и профессиональных болезней медицинского факультета, кафедры семейной медицины института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета. Результаты доложены на международных и всероссийских конференциях.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 46 научных работ, в том числе 10 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 таблицами и 29 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследований, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель включает 186 источников, из них - 58 отечественных и 128 иностранных авторов.

Личный вклад автора

В диссертации представлены результаты исследований, выполненных самим автором или под его непосредственным руководством. Личный вклад автора заключается в постановке задач исследования, разработке экспериментальных и теоретических методов их решения, в обработке, анализе, обобщении полученных результатов и формулировке выводов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования. Этапы исследования

I этап. Группа исследования - пациенты с ОКС при поступлении в стационар, n=71. Группа сравнения - пациенты с артериальной гипертензией (АГ), ИБС (стабильные формы), n=40, контрольная группа - пациенты без сердечно

Группа исследования, n=71

1. Стандартные лабораторные исследования (коагулограмма, общий анализ крови, тропонин I, КФК-МВ, ЛДГ 1, СРБ, липидный профиль, глюкоза);
2. Инструментальные исследования (ЭКГ, ЭХО-КС, УЗДГМАГ);
3. Определение плазменных концентраций PAPP-A и IGF-1

Группа сравнения, n=40

- Контрольная группа, n=40
1. Стандартные лабораторные исследования (креатинин, липидный профиль, глюкоза);
 2. Определение плазменных концентраций PAPP-A и IGF-1

II и III этапы - анализ исхода заболевания при выписке из стационара (10 - 15 сутки) и выживаемость в течение 3 лет после ОКС.

II этап

Благоприятный исход для жизни, n=62
Летальный исход, n=9
Суточная летальность, n=8
ИМ, n=44 НС, n=27

III этап

Благоприятный исход для жизни, n=48
Летальность от ИМ, n=14

Рисунок 1 - Дизайн исследования

Работа проводилась в ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть», ГУЗ «Областной кардиологический диспансер», многопрофильная больница ООО «ВМ Клиник», город Ульяновск (рисунок 1).

Проспективное рандомизированное когортное исследование PAPP-A и IGF-1 у пациентов с острым коронарным синдромом.

Краткая клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Согласно международной номенклатуре (Thygesen, K., 2007) ОКС классифицировали на две подгруппы - ОКС с подъемом сегмента ST диагностировали у 37 (52,1%) пациентов, ОКС без подъема сегмента ST - 34

(47,9%). Острую сердечную недостаточность оценивали согласно системе классификации Т. Killip (1967), при этом I и II степени были диагностированы у 34 пациентов (47,8%), а III степень - у 32 (45,1%), отек легких и кардиогенный шок определили у 5(7,1%) пациентов. Все пациенты с ОКС были госпитализированы в отделение интенсивной терапии.

В течение первых суток у 44 пациентов был верифицирован ИМ (69,1%), у 27 - НС (38,1%). 9 случаев смерти от ИМ (12,6%), при этом суточная летальность составила 8 (11,3%). В структуре случаев 7 ОКС без подъема сегмента ST привели к развитию ИМ без зубца Q, доля последних составила 20,6% от ОКС без подъема сегмента ST и 15,9% от всех ИМ. У всех пациентов ОКС с подъемом сегмента ST в наблюдении диагностировали ИМ с зубцом Q (84,1% от всех ИМ).

Среднее пребывание пациентов с ОКС в стационаре составило $16,6 \pm 5,2$ дней. Тромболитическая терапия проводилась в 35 случаях ОКС с подъемом сегмента ST, у 25 пациентов были переведены на этап инвазивной васкуляризации. За период госпитализации смерть наступила у 9 пациентов - разрыв миокарда в 2 случаях, фибрилляция желудочков и резистентный кардиогенный шок в остальных 7.

Группу сравнения составили 40 пациентов с АГ, ИБС и их сочетания. Критериями включения в группу были пациенты с АГ 1 - 3 стадии и 1 - 3 степени, пациенты с ИБС, стабильные формы стенокардии. Контрольная группа включает 40 пациентов без сердечно – сосудистой патологии, не исключая дорсопатии и гастропатии вне обострения.

Методы исследования

Все пациенты группы исследования при поступлении были обследованы согласно стандартам оказания медицинской помощи при ОКС (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ плазмы крови, коагулограмма), прикроватное суточное мониторирование артериального давления, частоты сердечных сокращений, сердечного ритма, электрокардиограмма,

ультразвуковое исследование сердца и сосудов. Кроме того, в плазме крови у пациентов с ОКС определяли PAPP-A и IGF-I. Забор крови производился в момент поступления пациента, до верификации диагноза, в количестве 5 мл путем венепункции. Исследуемые образцы подвергались центрифугированию при 1500 об/мин в течение 15 мин при температуре 20°C; плазму крови отбирали и хранили при температуре -20°C. Лабораторный анализ производился в течение последующих нескольких дней. Концентрацию уровней PAPP-A определяли методом иммуноферментного анализа, твердофазный одностадийный «sandwich» - вариант («PAPP-A – ИФА - БЕСТ», ЗАО «Вектор - Бест», Российская Федерация) с определением диапазона измерения от 0 до 10000 мМЕ/л и стандартной теоретической функциональной чувствительностью - 20 мМЕ/л. При анализе использовались поли- и моноклональные антитела к PAPP-A. Концентрация IGF-I определялась иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы «Human insulin-like growth factors 1 ELISA Kit», Cusabio, Соединенные штаты Америки (США). Диапазон измерений теста от 7,8 до 500 нг/мл, стандартная теоретическая функциональная чувствительность – 1,95 нг/мл.

Методы стратификации риска острого коронарного синдрома

С целью стратификации риска смерти и инфаркта миокарда у пациентов с ОКС в исследовании применяли бальную шкалу Grace. Стратификации риска по шкале Grace определяет необходимость и экстренность проведения коронароангиографии у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (IB). Шкала Grace также позволяет оценить риск летальности и развития ИМ как на госпитальном этапе, так и в течение 6 месяцев.

Методы статистического анализа

Проспективное исследование с элементами ретроспективного анализа, статистическая обработка материала проведена на персональном компьютере с помощью русифицированных программ: «Статистика 8.0», «Medcalc 12.5», «SPSS 17.0».

**Диагностическое значение уровней плазменных концентраций
ассоциированного с беременностью протеина плазмы-А и
инсулиноподобного фактора роста-1 при остром коронарном синдроме**

В процессе лечения в группе исследования диагностированы конечные точки ОКС: ИМ, НС, летальный исход от инфаркта миокарда. Сравнительный анализ плазменных концентраций белков во всех группах исследования (табл.1).

Таблица 1 - Уровни плазменных концентраций PAPP-A и IGF-I при исходе ОКС, в группах сравнения и контроля

Диагноз	PAPP-A мМЕ/л, M±SD	IGF-I нг/мл, M±SD
Контрольная группа, n=40	1,72±0,75	163,52±6,47
Группа сравнения, n=40	3,57±1,29 p1<0,0001	173,63±8,26 p1<0,0001
НС, n=27	8,22±3,15 p1<0,0001 p2<0,0001	179,68±44,09 p1=0,02 p2=0,39
ИМ, n=44	26,72±11,26 p1<0,0001 p2<0,0001 p3<0,0001	159,40±43,26 p1= 0,55 p2=0,04 p3=0,06
Летальный исход, n=9	27,7 ±7,1 p1<0,0001 p2<0,0001 p3<0,0001 p4=0,005	126,06 ±15,12 p1<0,0001 p2<0,0001 p3=0,001 p4 =0,02

Примечание: p1 - сравнение с контрольной группой, p2 - сравнение с группой сравнения, p3 - сравнение с НС, p4 – сравнение с ИМ

В данном исследовании выявлено повышение уровней PAPP-A у пациентов с ИМ $26,72 \pm 11,26$ мМЕ/л с максимальными значениями в группе летальности - $27,7 \pm 7,1$ мМЕ/л. Плазменные концентрации PAPP-A у пациентов с НС также статистически ниже в 3,2 раза, чем у пациентов с ИМ, но выше в 4,8 раза и в 2,3 раза, чем у пациентов групп контроля и сравнения соответственно. Уровни плазменных концентраций IGF-I при НС составили $179,68 \pm 44,09$ нг/мл, и были статистически в 1,4 раза выше, чем в 9 случаях летального исхода от ИМ ($p_3=0,001$). Уровни плазменных концентраций IGF-I при ИМ были ниже и составили $159,40 \pm 43,26$ нг/мл, в 1,26 раза выше, чем в 9 случаях летального исхода от ИМ ($p_4=0,02$). В 9 случаях летального исхода уровни плазменной концентрации IGF-I самые низкие, в 1,3 и 1,29 раза ниже чем в группах сравнения и контроля значения ($p < 0,05$). Уровни IGF-I при НС не являются статистически значимыми в сравнении с уровнями IGF-I в группе сравнения ($p=0,39$), аналогично, IGF-I при ИМ с уровнями IGF-I в контрольной группе ($p=0,55$). Уровни плазменных концентраций IGF-I при НС в 1,12 раз выше, чем IGF-I при ИМ, но при этом сравнение не является статистически значимым, где $p=0,06$, и может рассматриваться как тенденциальность. Отмечена также обратная зависимость IGF-I и PAPP-A в 9 случаях летальности, а именно, концентрация IGF-I снизилась и составила $126,06 \pm 15,12$ нг/мл, в то время когда концентрация PAPP-A у данных пациентов была самой высокой - $27,7 \pm 7,1$.

Прогнозирование исхода ОКС в ИМ или НС является актуальной проблемой в первые 24 часа заболевания. Для референции уровней плазменных концентраций IGF-I и PAPP-A, свойственных либо ИМ, либо НС, проводился ROC анализ с построением бинарной логистической модели при помощи модуля бинарной логистической регрессии. Таким образом, что при пороге отсечения 0,5 чувствительность модели PAPP-A равна 100%, а специфичность – 88,6%, критерием оценки PAPP-A при ИМ является показатель более 14 мМЕ/л, а при НС, соответственно, менее 14 мМЕ/л (рисунок 2). В свою очередь, ROC анализ IGF-1 показал, что при пороге отсечения 0,5 чувствительность белка

равна 81,5%, а специфичность - 47,7%, критерием оценки IGF-1 при ИМ является значение менее 152,4 нг/мл, а при НС, соответственно, более 152,4 нг/мл (рисунок 3).

Логистический анализ бинарной регрессии и исследование уровней плазменных концентраций PAPP-A и IGF-1 при ОКС позволили определить референс исход ОКС: в ИМ вероятен при значениях PAPP-A более 14 мМЕ/л и IGF-1 менее 152,4 нг/мл, а в НС - при PAPP-A менее 14 мМЕ/л и IGF-1 - более 152,4 нг/мл.

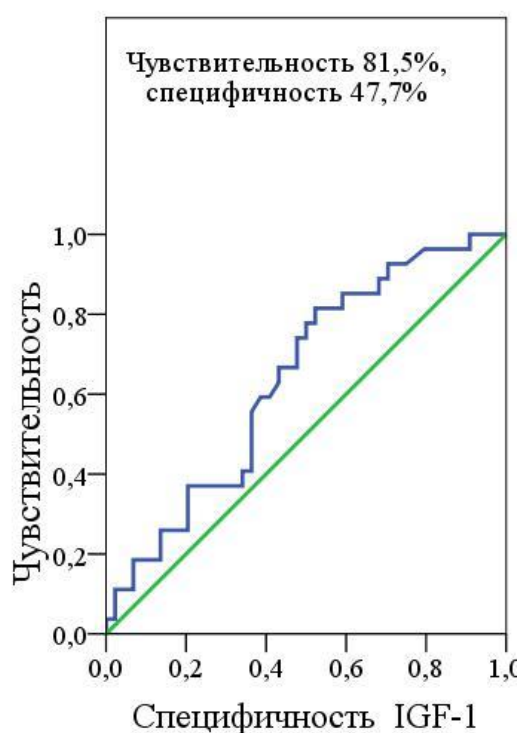
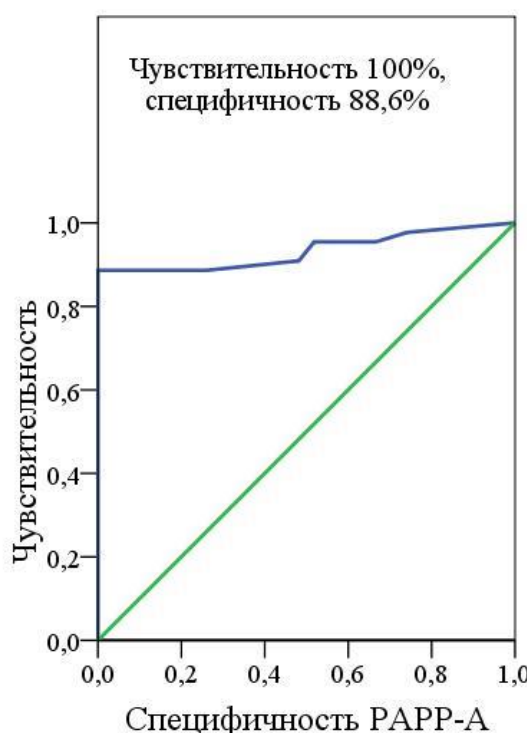


Рисунок 2 - ROC анализ PAPP-A при ОКС с исходом в ИМ или НС

Рисунок 3 - ROC анализ IGF-1 при ОКС с исходом в ИМ или НС

Прогностическое значение уровней плазменных концентраций ассоциированного с беременностью протеина плазмы-A и инсулиноподобного фактора роста-1 у пациентов с острым коронарным синдромом

В настоящее время разработаны и повсеместно используются стратификационные шкалы TIMI, Grace, Pursuit, Cardillac, Рекорд, применение которых практически оправдано для определения риска, как индикации

качества оказания помощи пациентам с ОКС. С другой стороны, все прогностические программы ОКС подчинены условиям времени и рациональности. Актуальной является задача поиска нового современного биомаркера ОКС, содержащего в себе не только футурологический характер, но и способного быть составной частью прогностической модели исхода ОКС.

С целью стратификации риска смерти и ИМ у пациентов с ОКС в исследовании применяли бальную шкалу Grace. Исследования прогноза по шкале Grace показали, что у пациентов с ИМ все показатели Grace выше, чем у пациентов с НС. Grace вероятность смерти или инфаркта в период госпитализации при ИМ составили $252,04 \pm 42,34$ и были в 3 раза выше, чем у пациентов с НС - $83,74 \pm 25,63$. Максимальные баллы Grace в 9 случаях летальности - $180,00 \pm 21,06$.

С целью определения паритета и справедливости прогностической модели IGF-I и PAPP-A проводился корреляционный анализ уровней плазменных концентраций белков с результатами полученными расчетной шкалой Grace. У всех пациентов с ОКС определена связь событий с показателями Grace независимо от исхода заболевания - уровни плазменных концентраций IGF-I и PAPP-A качественно коррелируют с прогнозом по шкале Grace: отрицательно в случаях IGF-I и положительно в отношении с PAPP-A. Особое внимание уделено пациентам с высоким риском по шкале Grace - пациенты с исходом в ИМ (рисунки 4,5).

В настоящем исследовании выявлено, что уровни PAPP-A у пациентов с ОКС имеют статистически значимые положительные связи средней степени с показателями вероятности летальности и инфаркта по шкале Grace ($r=0,63$, $p=0,0001$): «чем выше уровни PAPP-A у пациентов с ОКС, тем выше вероятность смерти в период госпитализации» (рисунок 4). Неблагоприятным фактором госпитальной летальности явились уровни плазменных концентраций PAPP-A более 20 мМЕ/л.

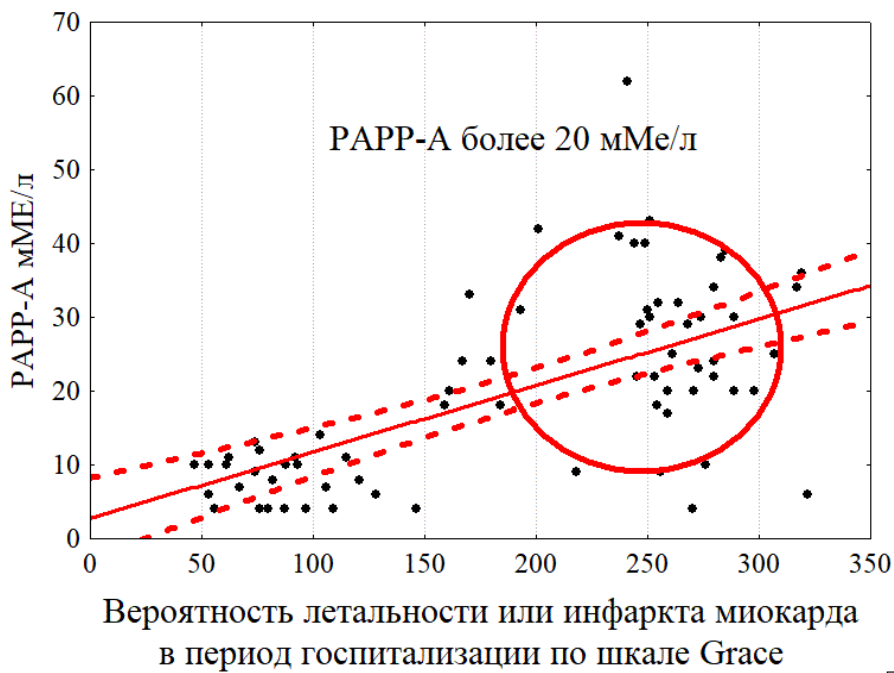


Рисунок 4 - Корреляция уровней PAPP-A с прогнозом Grace вероятности летальности или инфаркта в период госпитализации

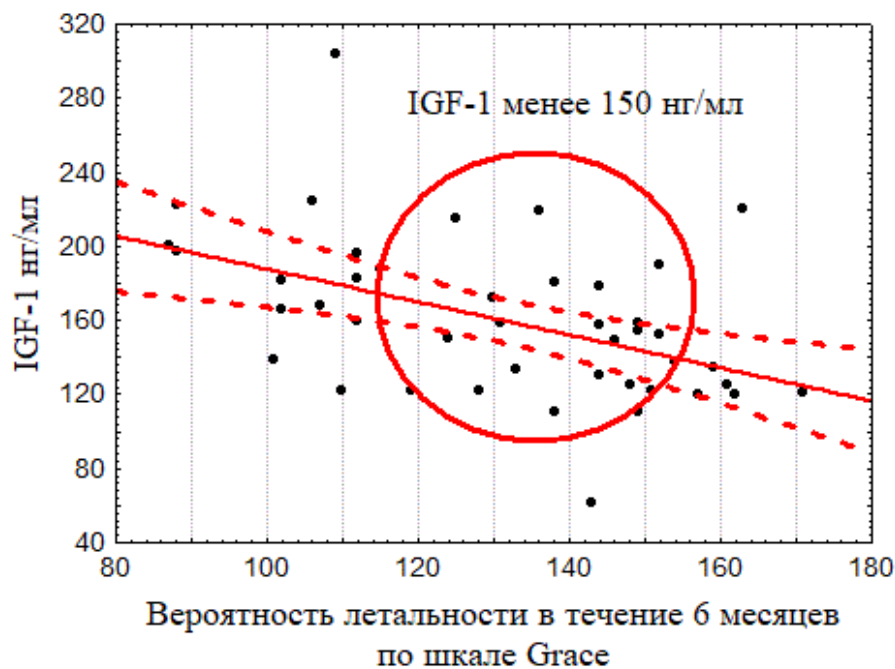


Рисунок 5 - Корреляция уровней IGF-I с вероятностью летальности в течении 6 месяцев по шкале Grace у пациентов с ИМ

Уровни IGF-I при ИМ имеют статистически значимые отрицательными связи средней степени с показателями вероятности шестимесячной летальности по шкале Grace ($r=-0,46$, $p=0,001$): «чем ниже уровни IGF-I у пациентов с ИМ,

тем выше вероятность летальности в период 6 месяцев» (рисунок 5). Уровни плазменных концентраций IGF-I менее 150 нг/мл - неблагоприятный фактор полугодовой летальности.

В настоящем исследовании применяли предсказательный метод Каплана – Маера, который определил - IGF-I и PAPP-A определяют прогноз выживаемости в период госпитализации (рисунки 6,7).

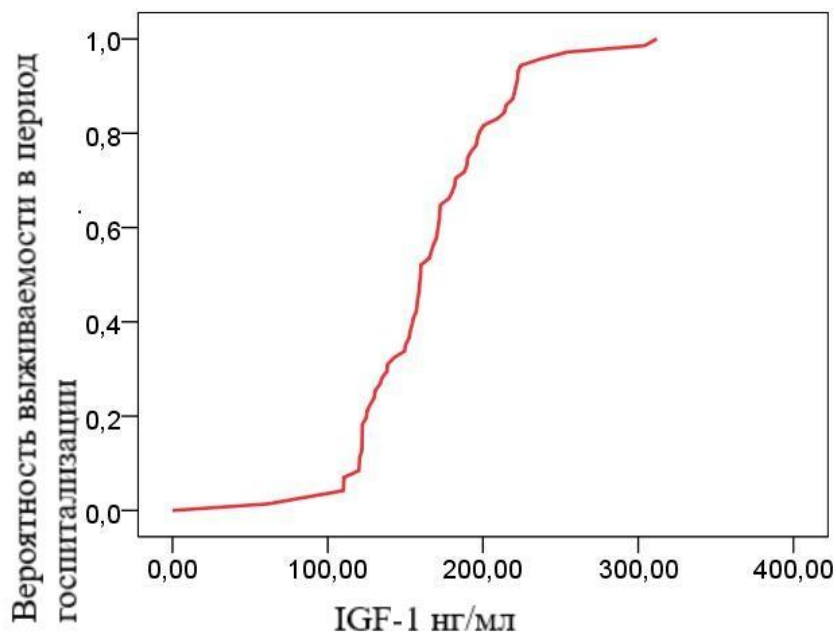


Рисунок 6 - Выживаемость пациентов ОКС в период госпитализации по уровню плазменной концентрации IGF-1

Полученные данные (рисунок 6) свидетельствуют, что тем ниже уровни плазменной концентрации IGF-1, тем выше вероятность негативного исхода ОКС, при этом медиана выживаемости составила IGF-1 - 160 нг/мл, $p < 0,05$. Соответственно, благоприятный прогноз для жизни в период госпитализации возможен при значении плазменной концентрации IGF-1 более 160 нг/мл, а неблагоприятный - менее 160 нг/мл.

Исследования уровней PAPP-A аналогичным методом определили, что благоприятный прогноз для жизни в период госпитализации возможен при значении плазменной концентрации PAPP-A менее 18 мМЕ/л, а неблагоприятный прогноз - более 18 мМЕ/л, $p < 0,05$. (рисунок 7).

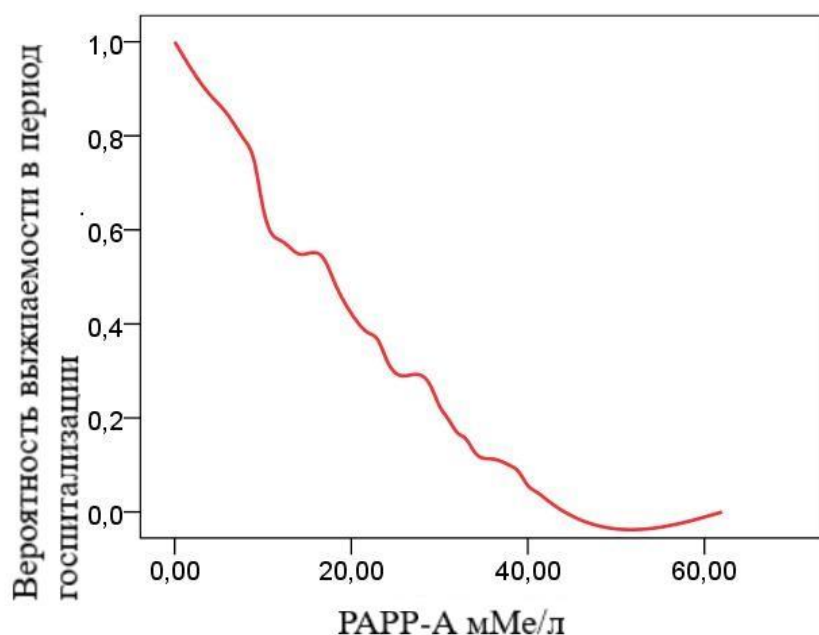


Рисунок 7 - Выживаемость пациентов ОКС в период госпитализации по уровню плазменной концентрации PAPP-A

В период госпитализации летальный исход составил 9 случаев. С целью верификации прогноза выживаемости пациентов с ОКС госпитальная летальность включена в исследование бинарной логистической модели мониторинга благоприятного и неблагоприятного исходов для жизни.

Прогностическая модель PAPP-A - это качественный классификатор, отражающий прогноз пациентов с ОКС, согласно которому, если уровни плазменных концентраций PAPP-A менее 24 мМе/л, то вероятен благоприятный прогноз для жизни, а если уровни плазменных концентраций более 24 мМе/л - негативный прогноз для жизни и заболевания. Чувствительность и специфичность метода соответственно - 75,8% и 88,9% (рисунок 8).

Аналогичная прогностическая модель IGF-1с чувствительностью 80,6% и специфичностью 88,9% также достоверный классификатор прогноза ОКС - уровни IGF-1 более 135 нг/мл могут свидетельствовать о позитивном исходе заболевания, уровни IGF-1 менее 135 нг/мл это неблагоприятный фактор для жизни и заболевания (рисунок 9).

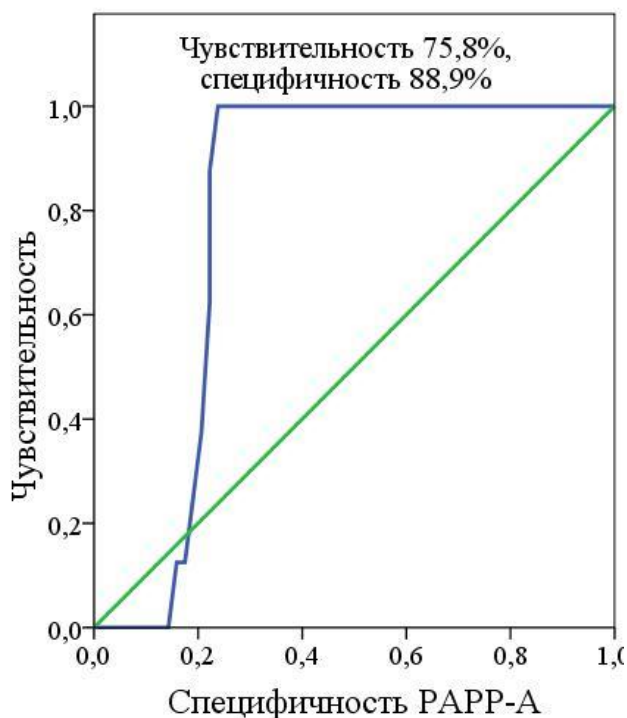


Рисунок 8 - ROC анализ PAPP-A
возможности благоприятного для
жизни исхода ОКС

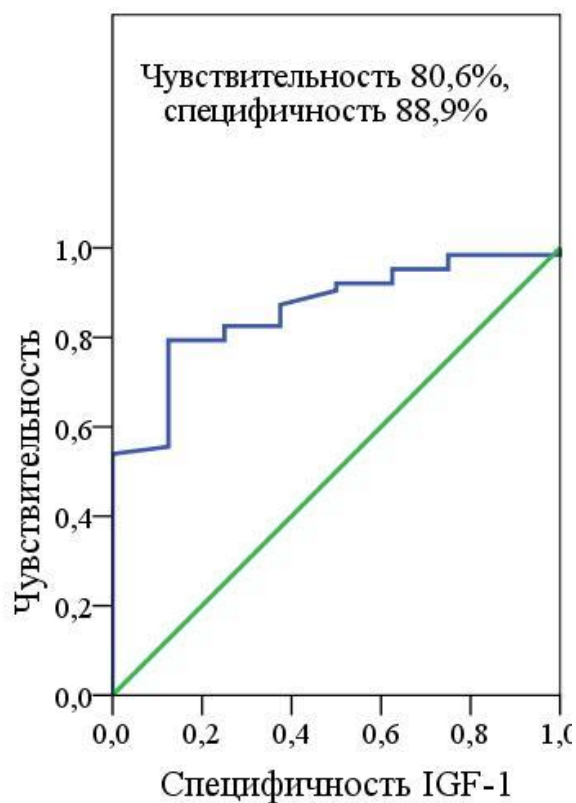


Рисунок 9 - ROC анализ IGF-1
возможности благоприятного для
жизни исхода ОКС

Смертность среди пациентов отслеживалась систематически в течение 3 лет после выписки из стационара. Мониторинг проводили посредством диспансерного наблюдения и телефонного контроля территориально отдаленных пациентов, при этом общая летальность составила 23. Прогностическая модель PAPP-A и благоприятный исход в течение 3 лет после выписки из стационара – качественный классификатор: пациенты с PAPP-A более 22 мМе/л имеют высокий риск смерти в течение 3 лет. Чувствительность метода равна 91,5%, а специфичность составила 87,5%(рисунок 10).

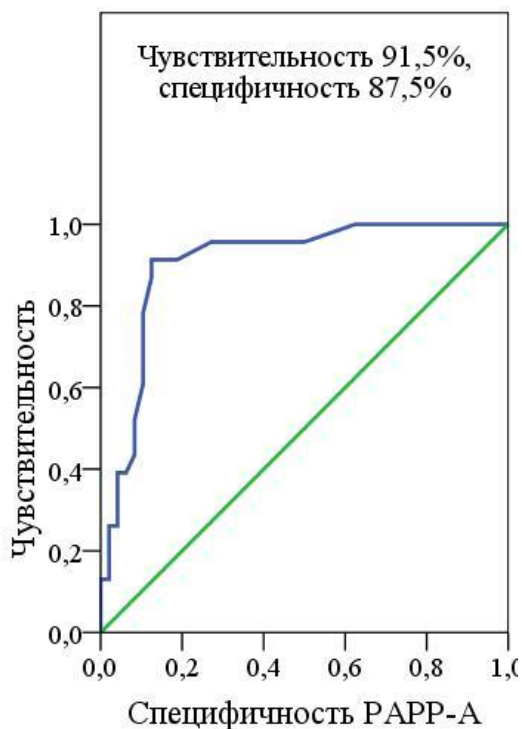


Рисунок 10 - ROC кривая PAPP-A при благоприятном исходе в течении 3 лет после выписки из стационара

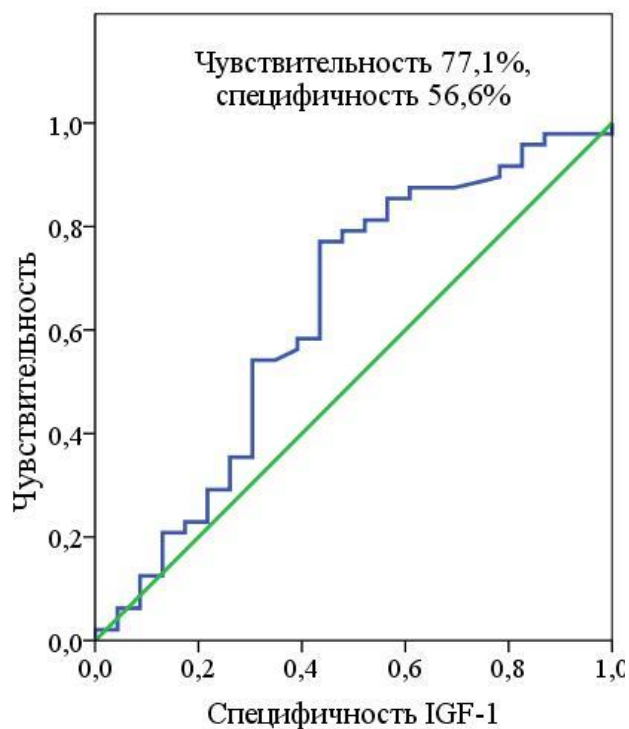


Рисунок 11 - ROC кривая IGF-1 при благоприятном исходе в течении 3 лет после выписки из стационара

Прогностическая модель IGF-1 и благоприятный исход в течение 3 лет после выписки из стационара – доверительный классификатор: пациенты с IGF-1 менее 149,5 нг/мл имеют высокий риск смерти в течение 3 лет. Чувствительность метода равна 77,1%, а специфичность составила 65,6% (рисунок 11).

Одновременным форматированием уровней PAPP-A методами Каплаена-Маера и Хазард было установлено стратегическое значение белка - 24 мМе/л: при пороге отсечения PAPP-A 24 мМе/л 50% выживаемость пациентов приходится на период 10 месяцев, а минимальная и сведенная к нулю через 1,5 года после ОКС. Аналогичный анализ уровней IGF-1, определил денотативный уровень белка - 122,3 нг/мл. При пороге отсечения IGF-1 122,3 нг/мл 50% выживаемость пациентов определяется в период 10 месяцев, а минимальная – 20% через 2,5 года после ОКС.

ВЫВОДЫ

1. Плазменные концентрации IGF-I и PAPP-A у пациентов с ОКС статистически значимо отражают острый атеротромботический процесс. Максимальные концентрации PAPP-A у пациентов с ИМ и во всех случаях летального исхода. У пациентов с НС повышение концентрации PAPP-A умеренное. У пациентов групп контроля и сравнения концентрации PAPP-A не отличаются, не изменяются. Плазменные концентрации IGF-I максимальные у пациентов с НС, самые низкие во всех случаях летального исхода.
2. Определены референтные значения PAPP-A и IGF-I при ИМ и НС. Плазменная концентрация PAPP-A 14 - 62 мМЕ/л является критерием дифференциального диагноза ИМ, при НС - 4 - 14 мМЕ/л. Определены референтные значения для IGF-1, которые составили плазменные концентрации IGF-1 при ИМ 110,4 - 152,4 нг/мл, а при НС 152,4 - 312 нг/мл.
3. Повышение уровней PAPP-A у пациентов с ОКС - неблагоприятный прогностический фактор ИМ и летальности в период госпитализации (более 18 мМЕ/л), а снижение уровней IGF-I у пациентов с ИМ (менее 150 нг/мл) - неблагоприятный прогностический фактор полугодовой летальности после острой коронарной патологии.

Методом логистической регрессии определены уровни риска госпитальной летальности - IGF-1 менее 135 нг/мл и PAPP-A выше 24 мМЕ/л; определен риск 50% летальности после ОКС - при PAPP-A 24 мМЕ/л и более 50% выживаемость пациентов в течение 10 месяцев, при IGF-1 122,3 нг/мл и менее 50% летальность в аналогичный период.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Изменение уровней плазменных концентраций PAPP-A и IGF-I статистически значимо в группе острой коронарной патологии. PAPP-A и IGF-I - белковые факторы роста и повреждения, диагностическое значение которых: PAPP-A - анализатор нестабильности атеросклеротической бляшки при острых коронарных событиях, IGF-I - маркер сосудистой репарации.

2. С целью усовершенствования диагностики острой коронарной патологии и ранней верификации ИМ (IGF-I менее 152,4 нг/мл, PAPP-A более 14 мМЕ/л) необходимо проведение исследования плазмы крови на IGF-I и PAPP-A у пациентов с подозрением на ОКС.

3. С целью прогнозирования исхода заболевания уровни IGF-I и PAPP-A, определяющие риск инфаркта миокарда и смерти от него как в период госпитализации, так и в более отдаленный период после острой коронарной патологии: повышение плазменных концентраций PAPP-A и полярное снижение плазменных концентраций IGF-I - неблагоприятные факторы летальности при остром коронарном синдроме.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Каюмова, Г.Х.** Прогностическое значение ассоциированного с беременностью протеина плазмы-А при остром коронарном синдроме [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // Конгресс «Сердечная недостаточность 2015»: сборник публикаций. - Москва: Издательство ОССН, 2015. - С.117.
2. Разин, В.А. Анализ маркеров роста и повреждения при остром коронарном синдроме и его исходе в инфаркт миокарда с зубцом Q [Текст] / В.А. Разин, **Г.Х. Каюмова** // Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция (к 70-летию Российского кардиологического научно-производственного комплекса, 55 ежегодная сессия): сборник тезисов. – Москва, 2015. - С.12.
3. Гендерные стереотипы острого коронарного синдрома [Текст] / **Г.Х. Каюмова** [и др.] // Медико-физиологические проблемы экологии человека: материалы VI Всероссийской конференции с Международным участием: сборник тезисов. - Ульяновск, 2016. - С.83-84.
4. **Каюмова, Г.Х.** Анамнестические и белковые факторы риска у пациентов с острым коронарным синдромом [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // O‘zbekiston kardiologiyasi (журнал «Кардиология Узбекистана»).–2016. - №1 -2. - С.258 - 259.
5. **Каюмова, Г.Х.** Ассоциированный с беременностью протеин плазмы-А - анализатор нестабильности атеросклеротической бляшки при остром коронарном синдроме [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // **Атеросклероз и дислипидемии.** - 2016. - №2(23). - С.65 -72.
6. **Каюмова, Г.Х.** Ассоциированный с беременностью протеин плазмы-А и инсулиноподобный фактор роста-1 при остром коронарном синдроме [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // Сборник тезисов «Кардиология в XXI веке: традиции и инновации» и 4-го Международного форума молодых кардиологов РКО».- Рязань, 2016.- С.30.
7. **Каюмова, Г.Х.** Ассоциированный с беременностью протеин плазмы-А при остром коронарном синдроме, осложненном сердечной недостаточностью [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы: сборник тезисов. - Самара, 2016.- С.92.
8. **Каюмова, Г.Х.** Ассоциированный с беременностью протеин плазмы-А у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // VII Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку,

XXIII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии»: сборник тезисов. - Тюмень, 2016.- С.103-104.

9. **Каюмова, Г.Х.** Ассоциированный с беременностью протеин плазмы-А, инсулиноподобный фактор роста-1 при остром коронарном синдроме [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // 4-й Международный образовательный форум «Российские дни сердца»: сборник тезисов. - Санкт-Петербург, 2016.- С.39.

10. **Каюмова, Г.Х.** Возрастные и гендерные особенности показателей белковых факторов роста и повреждения при остром коронарном синдроме [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // **Казанский медицинский журнал.**- 2016. - Т.97, №4. - С.507 - 513.

11. **Каюмова, Г.Х.** Возрастные и гендерные свойства белковых факторов роста и повреждения при остром коронарном синдроме [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // VII Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии»: сборник тезисов.- Тюмень, 2016. - С.101-102.

12. **Каюмова, Г.Х.** Возрастные и гендерные свойства белковых факторов роста при остром коронарном синдроме [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // O‘zbekiston kardiologiyasi (журнал «Кардиология Узбекистана»).- 2016. - №1 -2. - С.259 – 260.

13. **Каюмова, Г.Х.** Дислипидемии в гендерных группах острого коронарного синдрома [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // Российский Национальный конгресс кардиологов: материалы конгресса «Кардиология 2016: вызовы и пути решения»: сборник тезисов.- Екатеринбург, 2016. - С.294.

14. **Каюмова, Г.Х.** Дислипидемия и инсулиноподобный фактор роста-1 - факторы неблагоприятного исхода острого коронарного синдрома [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // II Межрегиональная конференция кардиологов и терапевтов.- Ульяновск, 2016.- С 68.

15. **Каюмова, Г.Х.** Инсулиноподобный фактор роста-1 при остром коронарном синдроме, осложненном острой сердечной недостаточностью [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // Конгресс «Сердечная недостаточность 2016»: сборник публикаций.- Москва: Издательство ОССН, 2016. - С.107.

16. **Каюмова, Г.Х.** Инсулиноподобный фактор роста-1 при остром повреждении почек у пациентов с коронарной патологией [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // **Ульяновский медико - биологический журнал.** – 2016. - № 3. - С.59 - 65.

17. **Каюмова, Г.Х.** Инсулиноподобный фактор роста-1 при остром повреждении почек у пациентов с коронарной патологией [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // Материалы V Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы»: сборник тезисов.- Самара, 2016.- С.98-99.

18. **Каюмова, Г.Х.** Инсулиноподобный фактор роста-1 у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // VII Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии»: сборник тезисов.- Тюмень, 2016. - С.103.

19. **Каюмова, Г.Х.** Клиническое значение белковых факторов роста и повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // **Российский кардиологический журнал.** - 2016. - №12 (140). - С. 53–57.

20. **Каюмова, Г.Х.** Клиническое значение инсулиноподобного фактора роста-1 при остром коронарном синдроме [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.** - 2016. - № 4. - С.52 - 58.

21. **Каюмова, Г.Х.** Клиническое значение инсулиноподобного фактора роста-1 при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // *Материалы V Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы»: сборник тезисов.*- Самара, 2016. - С.97-98.
22. **Каюмова, Г.Х.** Корреляция белковых факторов роста и повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // VII Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии»: сборник тезисов. – Тюмень, 2016.- С.102-103.
23. **Каюмова, Г.Х.** Прогностическое значение ассоциированного с беременностью протеина плазмы-А, инсулиноподобного фактора роста-1 при остром коронарном синдроме [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // 4-й Международный образовательный форум «Российские дни сердца»: сборник тезисов.- Санкт-Петербург, 2016.- С.40.
24. **Каюмова, Г.Х.** Прогностическое значение белковых факторов роста и повреждения при остром коронарном синдроме [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // Сборник тезисов «Кардиология в XXI веке: традиции и инновации» и 4-го Международного форума молодых кардиологов РКО. - Рязань, 2016. - С.31.
25. **Каюмова, Г.Х.** Прогностическое значение данных анамнеза, белковых факторов роста и повреждения при остром коронарном синдроме [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // *Медицинский академический журнал.* - 2016. - Т.16, № 1. - С. 82 - 89.
26. **Каюмова, Г.Х.** Сравнительный анализ ассоциированного с беременностью протеина плазмы-А и тропонина I при остром коронарном синдроме [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // Российский Национальный конгресс кардиологов: материалы конгресса «Кардиология 2016: вызовы и пути решения»: сборник тезисов.- Екатеринбург, 2016.- С.294-295.
27. **Каюмова, Г.Х.** Факторы роста и повреждения: их прогностическое значение при остром коронарном синдроме [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // *Ульяновский медико - биологический журнал.* - 2016. - № 2. - С.35 - 44.
28. Разин, В.А. Атеросклероз магистральных артерий головы при остром коронарном синдроме [Текст] / В.А. Разин, **Г.Х. Каюмова** // *Медико-физиологические проблемы экологии человека: материалы VI Всероссийской конференции с Международным участием: сборник тезисов.*- Ульяновск, 2016.- С.140-141.
29. Разин, В.А. Повреждение почек и головного мозга у пациентов с острым коронарным синдромом [Текст] / В.А. Разин, **Г.Х. Каюмова**, А.Ю. Евстигнеева // V Международный форум кардиологов и терапевтов: сборник тезисов.- Москва, 2016.- С.156-157.
30. **Каюмова, Г.Х.** Ассоциированный с беременностью протеин плазмы-А при остром коронарном синдроме [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // V Международный образовательный форум «Российские дни сердца»: сборник тезисов.- Москва, 2017. - С.33-34.
31. **Каюмова, Г.Х.** Гендерные особенности атеросклероза и дислипидемии при остром коронарном синдроме [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин, Е.В. Мовчан // Тезисы докладов VIII международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIV ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии»: сборник тезисов.- Тюмень, 2017.- С.124 - 126.
32. **Каюмова, Г.Х.** Компенсаторная роль правого предсердия у пациентов с острым коронарным синдромом [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин, Е.В. Мовчан // Тезисы

докладов VIII Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIV ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии»: сборник тезисов.- Тюмень, 2017.- С.126 - 128.

33. **Каюмова, Г.Х.** Особенности проявления факторов риска в гендерных группах острого коронарного синдрома [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // **Ульяновский медико - биологический журнал.** - 2017. - № 1. - С.8-14.

34. **Каюмова, Г.Х.** Ремоделирование сердца и компенсаторная роль правого предсердия у пациентов с острым коронарным синдромом [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // **Медицинский академический журнал.** -2017. - Т.17, №1. - С. 51 - 58.

35. Прогноз суточной летальности и белковые факторы роста и повреждения при остром коронарном синдроме [Текст] / **Г.Х. Каюмова** [и др.] // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** - 2017. - Т.16, №6.- С. 70 - 75.

36. Разин, В.А. Инсулиноподобный фактор роста 1 у пациентов с острым коронарным синдромом средней и старшей возрастной группы [Текст] / В.А. Разин, **Г.Х. Каюмова** // VI Международный форум кардиологов и терапевтов: сборник тезисов.- Ульяновск, 2017.- С.234 -235.

37. **Kayumova, G.** Age and gender properties of protein growth factors and damages in acute coronary syndromes [Text] / G. Kayumova, V. Razin // Anitschkow Days: Symposium of the International Atherosclerosis Society (June 2-4, 2016).- St. Petersburg, Russia, 2016.- P 134.

38. **Kayumova, G.** Atherosclerosis of the main arteries of the brain in acute coronary syndrome [Text] / G. Kayumova, V. Razin // **European Heart Journal Cardiovascular Imaging.**- 2017.- Supplement (Abstracts).- P.268.

39. **Kayumova, G.** Clinical significance of the protein growth factors and injury in acute coronary syndrome [Text] / G. Kayumova, V. Razin // Anitschkow Days: Symposium of the International Atherosclerosis Society (June 2–4, 2016).- St. Petersburg, Russia, 2016.- P 135.

40. **Kayumova, G.** Gender stereotypes of acute coronary syndrome [Text] / G. Kayumova, V. Razin // **European Heart Journal Cardiovascular Imaging.**- 2017.- Supplement (Abstracts).- P.104.

41. **Kayumova, G.** Insulin-like growth factor-1 in acute coronary syndrome complicated by acute heart failure [Text] / G. Kayumova, V. Razin // **European Journal of Heart Failure.**- 2017.- Vol. 19 (Suppl. S1).- P. 601.

42. **Kayumova, G.** Insulin-like growth factor-1 in patients with acute coronary syndrome of middle and older age groups [Text] / G. Kayumova, V. Razin // **European Journal of Cardiovascular Nursing.**- 2017.- Vol. 16 (S1). - P.216.

43. **Kayumova, G.** Insulin-like growth factor-1 in patients with Infarction acute phase non STEMI [Text] / G. Kayumova, V. Razin // **European Heart Journal Acute Cardiovascular Care.**- 2016.- №5.- P.479.

44. **Kayumova, G.** Negative prognosis in patients acute coronary disease complicated acute heart failure [Text] / G. Kayumova, V. Razin // O‘zbekiston kardiologiyasi (журнал «Кардиология Узбекистана»). - 2016. - №1 -2. - С.282.

45. **Kayumova, G.** Pregnancy-associated plasma proteins in patients with infarction acute phase STEMI [Text] / G. Kayumova // **European Heart Journal Acute Cardiovascular Care.**- 2016.- № 5.- P.439.

46. **Kayumova, G.** Protein factor damage like vector prediction of acute coronary syndrome complicated by acute heart failure [Text] / G. Kayumova, V. Razin // XXII International Society for Heart Research World Congress.- Buenos Aires, 2016. (Abstracts).-P. 075.