

УДК 616-005.8-092.6:615.03

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ АПЕЛИНА В КРОВИ НА РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

Авсарагова А.З., Астахова З.Т., Ремизов О.В., Беленчиков А.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Осетинская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владикавказ, e-mail: awsaragova@yandex.ru

Целью исследования стало изучение участия адипокина апелина в развитии риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных с острым коронарным синдромом, чрескожным коронарным вмешательством и стентированием. В качестве конечных точек были выделены следующие осложнения: аритмия, повторный ОКС, госпитализация по причине обострения ХСН, аритмия и повторный ОКС и сочетание этих осложнений определялось, как комбинация всех осложнений.

Материалы и методы. В исследование было включено 120 больных с ОКС, возраст составил в среднем 57,7±8,9 лет, из них 101 мужчина и 19 женщин. Нестабильная стенокардия наблюдалась в 56,7% случаев, ОИМ был зарегистрирован у 43,3% больных, инфаркт с зубцом Q – в 35,8% случаев, без зубца Q – в 7,5%, с подъемом сегмента ST зарегистрирован у 31,7% больных, без подъема ST – в 11,7%. Исследовался клинический статус, проводилось определение уровня апелина в крови методом иммуноферментного анализа до коронароангиографии. Спустя 8,2±0,3 месяцев регистрировали возникшие сердечно-сосудистые осложнения.

Результаты. Снижение уровня апелина в крови у больных ОКС сопровождалось повышением риска возникновения повторного ОКС, аритмии и повторного ОКС, а также комбинацией всех осложнений (аритмия и/или повторный ОКС, госпитализация по причине ХСН). С целью оценки прогностической значимости уровня апелина в крови нами предложена номограмма расчета риска.

Выводы. По результатам проспективного исследования в группе больных с ОКС после стентирования установлено, что исходно низкий уровень апелина (менее 11,2 нг/мл) является фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, таких как повторный ОКС, аритмия и повторный ОКС и комбинация всех осложнений. Гипоапелинемия также сопровождалась снижением выживаемости больных по конечным точкам: комбинация всех осложнений и повторный ОКС.

Ключевые слова: апелин, острый коронарный синдром, аритмии, хроническая сердечная недостаточность.

THE EFFECT OF BLOOD APELIN LEVEL ON THE RISK OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN THE LONG TERM

Avsaragova A.Z., Astakhova Z.T., Remizov O.V., Belenchikov A.A.

Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education "North-Ossetian State Medical Academy" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Vladikavkaz, e-mail: awsaragova@yandex.ru

The aim of the study was to study the participation of adipokine apelin in the development of the risk of cardiovascular complications in patients with acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention and stenting. The following complications were identified as endpoints: arrhythmia, repeated ACS, hospitalization due to acute CHF, arrhythmia and repeated ACS, and the combination of these complications was defined as a combination of all complications.

Materials and methods. The study included 120 patients with ACS, with an average age of 57.7±8.9 years, including 101 men and 19 women. Unstable angina was observed in 56.7% of cases of AMI were reported in 43.3% of patients, infarction with Q wave in 35.8% of cases without Q-wave is 7.5%, ST-elevation was from 31.7 per cent of patients without ST elevation at 11.7%. The clinical status was studied, the blood apelin level was

Отформатировано: междустрочный, одинарный

Отформатировано: Шрифт: полужирный

Отформатировано: По левому краю, Отступ: Первая строка: 0 см

Отформатировано: Шрифт: полужирный

Отформатировано: междустрочный, одинарный, Граница: сверху: (одинарная, Авто, 0,5 пт линия), снизу: (одинарная, Авто, 0,5 пт линия)

Отформатировано: Шрифт: не полужирный

Отформатировано: Шрифт: 12 пт

Отформатировано: междустрочный, одинарный

Отформатировано: Шрифт: полужирный
Отформатировано: По левому краю, Отступ: Первая строка: 0 см

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: Шрифт: полужирный, английский (США)

Отформатировано: Шрифт: полужирный

Отформатировано: Шрифт: полужирный, английский (США)

Отформатировано: Шрифт: полужирный

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: Шрифт: полужирный

Отформатировано: Шрифт: полужирный, английский (США)

Отформатировано: Шрифт: 12 пт, полужирный, не курсив

Отформатировано: Отступ: Первая строка: 0 см

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: междустрочный, одинарный, Граница: сверху: (одинарная, Авто, 0,5 пт линия), снизу: (одинарная, Авто, 0,5 пт линия)

determined by enzyme immunoassay before coronary angiography. After 8.2±0.3 months, cardiovascular complications were registered.

Results. A decrease in apelin levels in the blood of ACS patients was accompanied by an increased risk of recurrent ACS, arrhythmia and repeated ACS, as well as a combination of all complications (arrhythmia and/or repeated ACS, hospitalization due to CHF). In order to assess the prognostic significance of apelin levels in the blood, we have proposed a nomogram for calculating the risk.

Conclusions. According to the results of a prospective study in a group of patients with ACS after stenting, it was found that the initial low level of apelin (less than 11.2 ng/ml) is a risk factor for the development of cardiovascular complications such as: repeated ACS, arrhythmia and repeated ACS and a combination of all complications. Hypoalbuminemia was also accompanied by a decrease in survival of patients endpoint: a combination of all the complications and re-ACS.

Key-words: apelin, acute coronary syndrome, arrhythmias, chronic heart failure.

Введение

Болезни сердечно-сосудистой системы ~~представляют~~ являются одной из ведущих причин инвалидизации и смертности среди трудоспособного взрослого населения в мире [1]. Наиболее высокие показатели смертности наблюдаются при острых формах ишемической болезни сердца (острый коронарный синдром - ОКС) и цереброваскулярных заболеваниях [2]. Важной задачей в решении этих проблем является оценка факторов риска в раннем и отдаленном периодах после реваскуляризации и использования возможностей своевременного и эффективного контроля уровня этих факторов. Среди факторов риска в последнее время активно рассматривается роль адипокинов, что связано с их способностью оказывать воздействие на углеводный обмен, на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования, уровень артериального давления, состояние эндотелиальной функции и явления системного воспаления. Все эти факторы оказывают существенное влияние на дальнейший прогноз болезни после перенесенного ОКС [3]. В последние годы уделяется особое внимание адипокину апелину, который обладает рядом ангио- и кардиопротективных свойств, антиаритмогенным действием, способностью подавлять процессы ремоделирования сердца и сосудов, повышать чувствительность тканей к инсулину [4, 5]. Таким образом, дефицит такого адипокина, как апелин, способен повышать риск развития осложнений у больных с перенесенным ОКС [6].

В связи с этим целью исследования было проведение анализа влияния адипокина апелина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с ОКС, после чрескожного коронарного вмешательства со стентированием спустя 8,2 месяца.

Материалы и методы исследования

В клиническое исследование было включено 120 больных с ОКС. Возраст больных в среднем составил 57,7±8,9 ~~лет~~ года (диапазон от 33 до 77 лет). В числе обследованных был 101 больной мужского пола (84,2%) и 19 женского пола (15,8%). Нестабильная стенокардия диагностирована у 68 больных (56,7%), ОИМ - у 52 больных (43,3%), при этом ОИМ с зубцом Q зарегистрирован у 35,8% больных, без зубца Q - у 7,5%. ОССН 1 ст. регистрировалась у 83,3% пациентов, 2 ст. - у 10%, 3 ст. - у 3,3%, 4 ст. - у 3,4%.

Отформатировано: русский

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: Шрифт: не полужирный

Отформатировано: Шрифт: не полужирный, английский (США)

Отформатировано: Шрифт: не полужирный

Отформатировано: междустрочный, одинарный

Постинфарктный кардиосклероз регистрировался у 33,3% пациентов (4,2% - несколько эпизодов). Артериальная гипертензия наблюдалась у 98,3% пациентов, при этом 1 степени – у 28,3%, 2 степени – у 53,3%, 3 степени – у 16,7%. Хроническая сердечная недостаточность регистрировалась у 92,5% пациентов, клинически неманифестированная – у 65,8%, манифестированная – у 26,7%, при градации по функциональным классам: I ФК – у 0,8%, II ФК – у 65%, III ФК – у 26,7%. Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе было отмечено у 5,8% больных, при этом у 5 больных – один эпизод, у 2 больных – два эпизода. Признаки атеросклеротического поражения периферических артерий нижних конечностей регистрировались у 3,3% больных, сонных артерий – у 3,3% больных. Фибрилляция предсердий при госпитализации наблюдалась у 3,3% больных, желудочковая экстрасистолия – в 7,5%, наджелудочковая экстрасистолия – в 10,8%. Признаки гипертрофии левого желудочка регистрировались в 79,2% случаев. СД-2 типа 2 встречался у 35 больных исследованной когорты, ожирение – у 45 больных. Длительность СД составила в среднем $9,7 \pm 5,5$ лет и колебалась от 2 до 23 лет.

В протокол исследования были включены пациенты с ОКС, которым проведена процедура чрескожного коронарного вмешательства с последующим восстановлением кровотока инфаркт-зависимой или клинико-зависимой артерии путем стентирования. Критериями исключения стали больные, имеющие многочисленные поражения коронарного русла, препятствующие полной реваскуляризации, а также с заболеваниями печени, почек и новообразованиями.

Исследование включало в себя два этапа. На первом этапе (в первые 2 часа от начала клинических проявлений ОКС) нами оценивался клинический статус больных, анализировались результаты клинико-лабораторных и инструментальных данных. Одновременно, при поступлении больных в стационар, проводилось определение уровня апелина в сыворотке крови больных методом иммуноферментного анализа с применением системы для мультиплексного анализа Luminox MAGPIX (USA) и набора BCM Diagnostics производства США.

Следующий этап исследования представлял собой повторный опрос больных спустя $8,2 \pm 0,3$ месяцев после реваскуляризации миокарда по поводу ОКС и выявление возникших сердечно-сосудистых осложнений: аритмии; повторного ОКС и случаев повторной госпитализации больных по причине обострения хронической сердечной недостаточности; сочетания аритмии и повторного ОКС; а также комбинации всех осложнений (аритмия и/или повторный ОКС, повторная госпитализация по причине ХСН).

Анализ состояния сердечно-сосудистой системы через 8 месяцев выявлял наличие повторного ОКС у 14 больных, аритмии – у 5 больных, из них у 3 – пароксизмальная форма

фибрилляции предсердий, а у 2 пациентов – частая желудочковая экстрасистолия, ритмированная по типу би- и тригеминии. Повторные госпитализации по поводу обострения ХСН отмечены у 10 больных. Случаев смерти зарегистрировано в исследовании не было. Все осложнения были выявлены у 28 больных. При выполнении коронароангиографии применяли омнипак в 80,0% случаев или – ультравист в 20,0%. Стенты были установлены всем больным: 1 (n=73); 2 (n=33); 3 (n=12) и 4 (n=2).

Статистическую обработку полученной информации проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 10.0. Методом Колмогорова – Смирнова (с поправкой Лиллифорта) определяли нормальность распределения. В случае нормального распределения признака в когорте больных определяли $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, в отличном от нормального распределения определяли $Me [Q1-Q3]$ (Me – медиана, $Q1$ и $Q3$ – 1-й и 3-й квартили). Применен критерий Стьюдента или критерии Манна-Уитни и χ^2 с определением F в случае нормального и ненормального распределения признака в когорте. Для расчета вероятности развития события использовали логит-регрессионный анализ с оценкой относительных рисков возникновения события (OR) и определением χ^2 . В исследовании использован анализ выживаемости по Каплану-Майеру и ROC-анализ с оценкой операционных характеристических кривых, с определением коэффициента площади кривой (AUC) для оценки информативности применяемых методов.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ данных показал, что уровень аполирина в группе больных составил 12,0 [9,5; 18,0] нг/мл и колебался от 8,0 до 33,0 нг/мл. Распределение значений аполирина отличалось от нормального (индекс Колмогорова - СкожоловаСмирнова=0,18, $p < 0,01$).

В результате проведения логит-регрессионного анализа влияния аполирина на риск возникновения отдаленных сердечно-сосудистых осложнений были обнаружены взаимосвязи, представленные в табл-ице 1.

Таблица 1

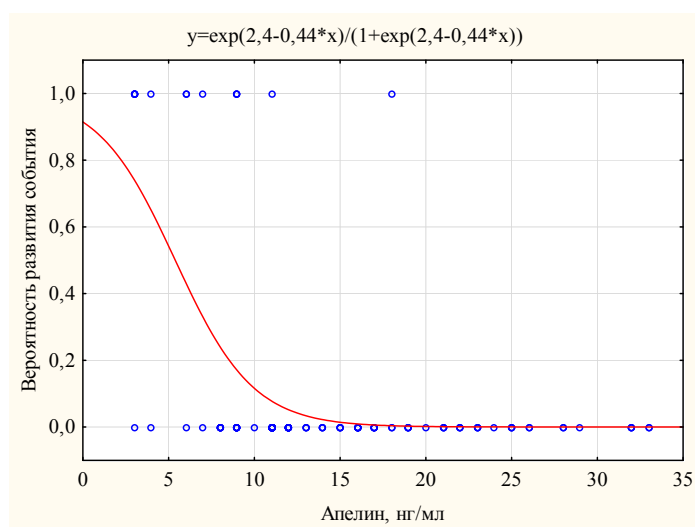
Данные логит-регрессионного анализа зависимости уровня аполирина и риска развития сердечно-сосудистых осложнений

Конечная точка	Константа B0	Оценка	OR (range)	χ^2	p
Аритмия	-4,1	0,06	5,9	0,98	0,32
Повторный ОКС	2,4	-0,44	$2 \cdot 10^{-6}$	31,1	<0,0001
Госпитализация по причине ХСН	-1,2	-0,09	0,06	2,9	0,09
Аритмия и повторный ОКС	0,87	-0,24	0,0008	17,6	<0,0001

Отформатировано: По центру

Комбинация всех осложнений	1,47	-0,22	0,001	23,9	<0,0001
----------------------------	------	-------	-------	------	---------

Снижение концентрации апелина приводило к повышению степени риска возникновения повторного ОКС, аритмии и повторного ОКС, а также комбинации всех осложнений в течение 8 месяцев наблюдения (рис. 1).



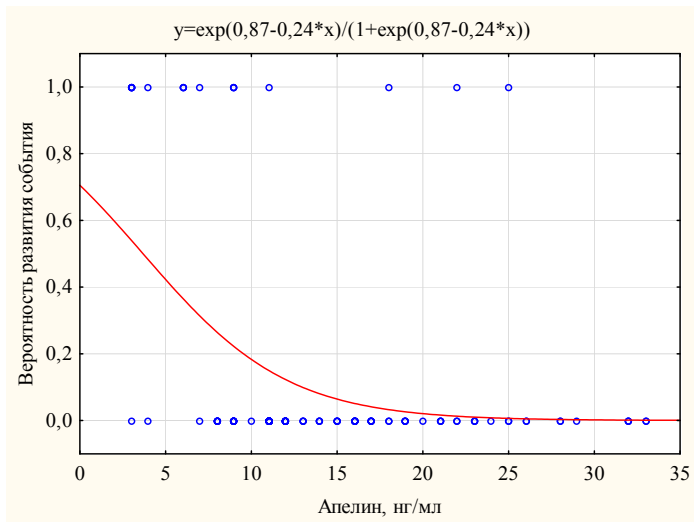
Отформатировано: По центру

Рис. 1. Влияние апелина на степень риска возникновения повторного ОКС

Отформатировано: Шрифт: курсив

Отформатировано: По центру

На основании полученных данных не было установлено статистически значимое влияние уровня апелина на возможность риска возникновения аритмии, а также госпитализации по причине обострения ХСН. Вместе с тем, снижение содержания апелина влияло на развитие комбинированной конечной точки - аритмии и повторного ОКС (рис. 2).



Отформатировано: По центру

Рис. 2. — Влияние апелина на риск развития аритмии и повторного ОКС

Следует отметить, что снижение уровня апелина в крови сопровождалось повышением уровня риска такой комбинированной конечной точки, как комбинация всех осложнений (Рис. 3).

Отформатировано: Шрифт: курсив

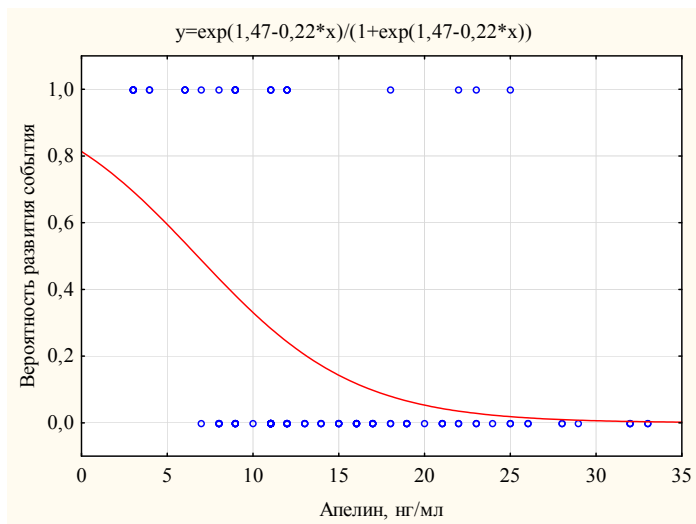


Рис. 3. — Влияние апелина на возможность риска развития комбинации всех осложнений

Отформатировано: Шрифт: курсив

Отформатировано: По центру

Вместе с тем влияние на проявление всех трех конечных точек существенно усиливалось при значениях апелина ниже 11,2 нг/мл. Следовательно, эти данные свидетельствуют о том, что уровень апелина ниже данного значения повышает степень риска развития сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде у больных с ОКС, перенесших процедуру стентирования.

Нами была адаптирована и упрощена процедура использования полученного фактора прогнозирования в реальной клинической практике с помощью оригинальной номограммы (Табл. 2).

Таблица 2 Номограмма вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений в соответствии с уровнем апелина

Риск конечной точки	Уровень апелина, нг/мл				
	2,5	5	10	15	20
Повторный ОКС	77	55	12	4	2
Аритмия и повторный ОКС	56	43	18	6	3
Комбинация всех осложнений	72	60	33	15	5

Отформатировано: По центру

Применение номограммы позволит дифференцированно подходить к определению фактора риска, основываясь на индивидуальных особенностях больного в зависимости от уровня содержания апелина. Номограмма не заменяет существующих шкал оценки риска, а служит дополнением к ним.

Проведен логит-регрессионный анализ влияния наличия СД-2 типа 2 и длительности его течения на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у исследуемой когорты больных. Установлено, что наличие СД-2 типа 2 сопряжено с риском развития повторного ОКС, аритмии в сочетании с повторным ОКС, а также комбинации всех осложнений (Табл. 3).

Таблица 3

Результаты логит-регрессионного анализа риска сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от наличия СД-2 типа 2

Признак	Константа B0	Оценка	OR (range)	χ^2	P
Аритмия	-3,3	0,50	1,66	0,28	0,59
Повторный ОКС	-3,3	2,5	12,5	16,9	0,00004
Госпитализация из-за ХСН	-2,6	0,53	1,69	0,58	0,44
Аритмия и повторный ОКС	-3,0	2,48	11,9	19,5	0,00001

Отформатировано: По центру, междустрочный, 1,5 строки

Комбинация всех осложнений	-2,0	2,2	8,9	22,9	0,000002
----------------------------	------	-----	-----	------	----------

Длительность течения СД-2 типа 2 ассоциирована с риском развития повторного ОКС, госпитализации по причине ХСН и также комбинации всех осложнений (табл. 4).

Таблица 4

Результаты логит-регрессионного анализа риска сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от длительности СД-2 типа 2

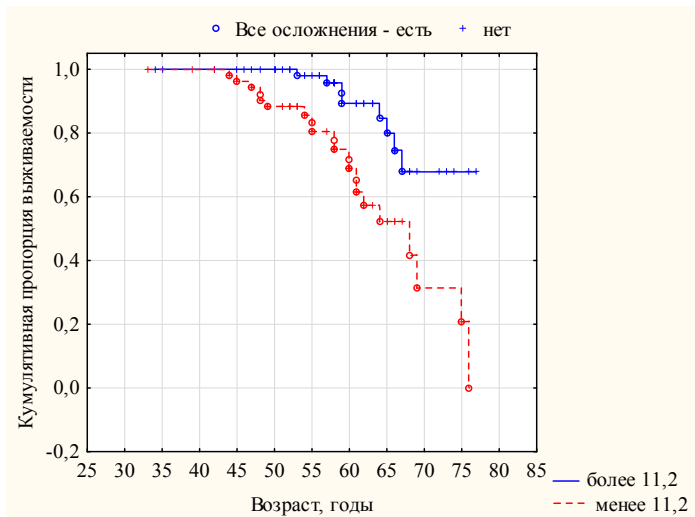
Признак	Константа B0	Оценка	OR (range)	χ^2	P
Аритмия	-2,2	-0,07	0,22	0,23	0,63
Повторный ОКС	-2,2	0,13	16,8	3,8	0,051
Госпитализация из-за ХСН	-4,2	0,18	46,6	3,9	0,049
Аритмия и повторный ОКС	-1,6	0,11	10,1	2,8	0,09
Комбинация всех осложнений	-1,6	0,19	55,4	6,5	0,01

Поскольку существует несколько методологических подходов для оценки прогноза, помимо логит-регрессионного анализа, в частности, анализ выживаемости, то с целью анализа влияния апелина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений проведен анализ выживаемости по Каплану-Майеру. В качестве экспозиционного критерия был выбран возрастной вариант развития сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде после перенесенного ОКС, а в качестве свершившегося события – конечная точка - все осложнения. Группа больных подразделялась на две подгруппы: с повышенным более 11,2 нг/мл и пониженным менее 11,2 нг/мл уровнями апелина в крови.

Гипоапелинемия подтвердила свой статус фактора риска, поскольку при значении апелина ниже 11,2 нг/мл наблюдалось снижение выживаемости больных после ОКС ($z=3,3$, $p=0,001$) (рис. 4).

Отформатировано: Отступ: Первая строка: 1,25 см

Отформатировано: По центру, междустрочный, 1,5 строки



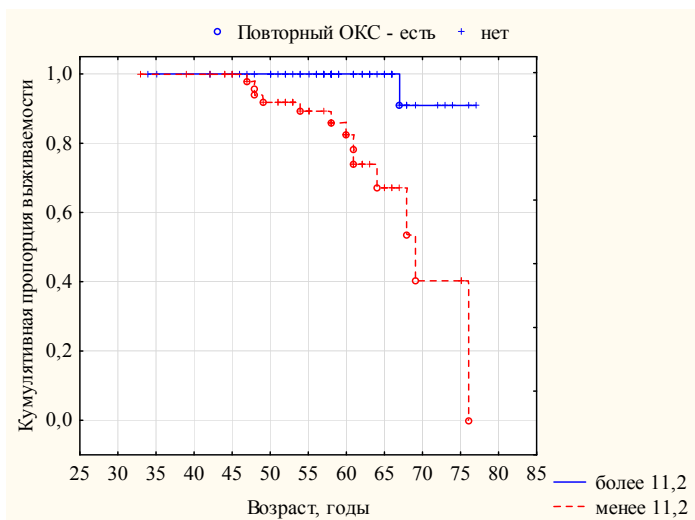
Отформатировано: По центру

Рис. ~~унож~~ 4.— Пропорция выживаемости (все осложнения) в зависимости от уровня апелина

Отформатировано: Шрифт: курсив

Далее в качестве критерия свершившегося события был выбран повторный ОКС и также проведен анализ выживаемости по Каплану-Майеру.

Уровень апелина подтвердил свою прогностическую значимость и в данном случае. Значение апелина ниже 11,2 нг/мл является фактором риска снижения выживаемости больных после ОКС ($z=3,4$, $p=0,0006$) (Ррис. 5).



Отформатировано: По центру, Отступ: Первая строка: 0 см

Рис. ~~унож~~ 5.— Пропорция выживаемости (повторный ОКС) в зависимости от уровня апелина

Отформатировано: Шрифт: курсив

Отформатировано: По центру

В завершение исследования нами была оценена информативность оригинального инструмента прогнозирования - с этой целью применен ROC-анализ. При специфичности апелина 70%, чувствительность метода прогнозирования с его использованием составила 70%, что свидетельствует о высокой информативности метода.

Заключение

По результатам проспективного исследования больных с ОКС, после чрескожного коронарного вмешательства и стентирования, установлено, что исходно низкий уровень апелина в плазме крови (менее 11,2 нг/мл) является достоверным прогностическим фактором риска развития таких сердечно-сосудистых осложнений, как повторный ОКС, аритмия и повторный ОКС и комбинация всех осложнений. Гипоапелинемия также сопровождалась снижением выживаемости больных по конечным точкам: комбинация всех осложнений и повторный ОКС. При наличии СД-2 типа у больных возрастает риск развития повторных ОКС, аритмии в сочетании с повторным ОКС, а также комбинации всех осложнений, тогда как длительность течения СД-2 типа сопровождается повышенным риском развития повторного ОКС, госпитализации по причине ХСН, а также комбинации всех осложнений.

Список литературы

1. Oksak G.A., Golovanova I.A. Contribution of mortality from cardiovascular disease to overall mortality. G.A. Oksak, I.A. Golovanova. Wiad Lek. 2017. Vol. 70. № 3 P. 449-455.
2. Reimold F.R., Levy M.S. SYNTAX II in the "real world" - A practical approach to coronary risk-stratification. F.R. Reimold, M.S. Levy. Catheter Cardiovasc Interv. 2018. Vol. 92. № 1. P. 48-49.
3. Smekal A., Vaclavik J. Adipokines and cardiovascular disease: A comprehensive review. A. Smekal, J. Vaclavik. Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc, Czech. Repub. 2017. Vol. 161. № 1. P. 31-40.
4. Florence Tatin, Edith Renaud-Gabardos, Anne-Claire Godet, Fransky Hantelys, Françoise Pujol, Florent Morfoisse, Denis Calise, Fanny Viars, Philippe Valet, Bernard Masri, Anne-Catherine Prats, Barbara Garmy-Susini, Tatin, F. Apelin modulates pathological remodeling of lymphatic endothelium after myocardial infarction. F. Tatin, E. Renaud-Gabardos, A.C. Godet [et al.]. JCI Insight. 2017. Vol. 2. № 12. P. 123.

Отформатировано: Отступ: Первая строка: 0 см

Отформатировано: Отступ: Слева: 0 см, Первая строка: 0 см

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: английский (США)

5. Zhang, X., ~~W. Hu, W. F. Feng~~. Apelin-13 protects against myocardial infarction-induced myocardial fibrosis. ~~X. Zhang, W. Hu, F. Feng~~. Mol. Med. Rep. 2016. Vol. 13. № 6. P. 5262-5268.

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: английский (США)

6. Ying, Z., ~~Y. Jiansong, Y. W. Yong, Q. Shubin~~. Serum apelin predicts spontaneous reperfusion of infarct-related artery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. ~~Z. Ying, Y. Jiansong, W. Yong, Q. Shubin~~. Coron. Artery Dis. 2019. Vol. 30. № 2. P. 103-108.

Отформатировано: английский (США)

Отформатировано: Отступ: Слева: 0 см