

Шаленкова М.А.¹, Иванов А.В.¹, Клишкин П.Ф.²

¹ ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №38», Нижний Новгород, Россия

² ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», Нижний Новгород, Россия

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГОСПИТАЛЬНОГО И ОТДАЛЕННОГО (6 МЕСЯЦЕВ) ПЕРИОДОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОМАРКЕРОВ GDF-15, NT-proBNP, hs-CRP

<i>Цель</i>	Оценка клинических особенностей течения острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов с онкологическими заболеваниями (ОЗ) и определение роли биомаркеров GDF-15, NT-proBNP и hs-CRP в прогнозировании ближайшего и отдаленного периодов.
<i>Материал и методы</i>	У 88 пациентов (34 – ОКС с ОЗ и 54 – ОКС без ОЗ) в первые сутки госпитализации оценивали жалобы, данные анамнеза, объективные, лабораторно-инструментальные данные и определяли содержание в крови биомаркеров: GDF-15, NT-proBNP, hs-CRP. Анализировали частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), исходы госпитального и отдаленного (6 месяцев) периодов. Статистическая обработка результатов проведена в программе Statistica 12.0, MedCalc 19.1.7. Уровень статистической значимости: $p < 0,05$.
<i>Результаты</i>	В группе больных с ОКС с ОЗ, по сравнению с ОКС без ОЗ, начало заболевания чаще было атипичным с одышкой и/или общей слабостью, чаще регистрировалась острая сердечная недостаточность III–IV класса по Killip (29 и 7%, $p = 0,01$), был ниже средний уровень гемоглобина ($125,6 \pm 27,9$ и $141 \pm 16,6$ г/л, $p = 0,003$), протромбинового индекса ($76,4 \pm 15,2$ и $84,9 \pm 17,6\%$, $p = 0,003$), фракции выброса левого желудочка ($47,7 \pm 6,1$ и $50,7 \pm 7,2\%$, $p = 0,02$) и выше медиана содержания GDF-15 ($1,95 [1,3; 2,8]$ и $1,45 [1,2; 2,0]$ нг/мл, $p = 0,03$), NT-proBNP ($947,3 [517,8; 1598,2]$ и $491,1 [85,1; 1069,1]$ пг/мл, $p = 0,006$), hs-CRP ($14,1 [8,15; 36,75]$ и $7,8 [4,4; 16,2]$ мг/л, $p = 0,01$). Наличие ОЗ ассоциировалось с развитием ССО, в том числе ургентных конечных точек в отдаленном периоде, а также увеличивало вероятность наступления летального исхода в течение 6 месяцев после выписки. С целью прогнозирования риска развития ССО у больных ОКС с ОЗ предложены 2 модели, которые имели высокую прогностическую значимость ($AUC > 0,9$). В отдаленном периоде величина NT-proBNP (точка отсечения $> 524,5$ пг/мл) была статистически значимым предиктором в отношении развития конечных точек, с высокой прогностической значимостью ($AUC > 0,8$).
<i>Заключение</i>	Особенности клинического течения ОКС у больных ОЗ свидетельствуют о необходимости выделения последних в отдельную группу. Дополнительное использование разработанных моделей, наряду со стандартной оценкой риска по шкале GRACE, позволит персонализировать ведение больных ОКС с ОЗ в госпитальном и отдаленном (6 месяцев) периодах.
<i>Ключевые слова</i>	Острый коронарный синдром; онкологические заболевания; GDF-15; NT-proBNP, hs-CRP
<i>Для цитирования</i>	Shalenkova M.A., Ivanov A.V., Klimkin P. F. Acute coronary syndrome in patients with cancer: features of the course and the possibility of predicting hospital and long-term (6 months) periods using GDF-15, NT-proBNP, hs-CRP biomarkers. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(10):4–13. [Russian: Шаленкова М.А., Иванов А.В., Клишкин П.Ф. Острый коронарный синдром у пациентов с онкологическим заболеванием: особенности течения и возможности прогнозирования госпитального и отдаленного (6 месяцев) периодов с использованием биомаркеров GDF-15, NT-proBNP, hs-CRP. <i>Кардиология</i> . 2021;61(10):4–13]
<i>Автор для переписки</i>	Шаленкова Мария Алексеевна. E-mail: mshalenkova@yandex.ru

Введение

Максимальный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе от острого коронарного синдрома (ОКС), отмечается в первые 6 месяцев и через 5 лет с момента подтверждения диагноза «онкологическое заболевание» (ОЗ) и проведения противоопухолевой терапии [1].

Высокая частота развития ОКС у больных ОЗ (1,9–4,2%) обусловлена быстрым развитием и/или прогрессированием атеросклероза, изменениями в системе гемостаза, поражением коронарных артерий (КА) после лучевой терапии, кардиотоксичностью противоопухолевого лечения. При этом ОКС часто развивается при прогрессировании ОЗ, прове-

дении химио- и лучевой терапии, хирургических вмешательств [2].

Течение ОКС у больных ОЗ нередко имеет неблагоприятный исход. Так, по данным Velders M. A. с соавт. (2013), пациенты с ОЗ, перенесшие чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), имели более чем двукратное увеличение риска летального исхода (ЛИ) в госпитальном периоде по сравнению с пациентами без ОЗ (17,4 и 6,5% соответственно, $p < 0,05$), а также худшую выживаемость в течение первого года после выписки (28,1 и 11,9% соответственно, $p < 0,05$) [3]. По данным исследования Iannaccone M. с соавт. (2018) ($n=15401$, из них с ОЗ – 926), наличие ОЗ у больных с ОКС было одним из независимых предикторов развития первичной конечной точки (смерть и нефатальный инфаркт миокарда (ИМ)) в течение первого года после выписки (отношение рисков (ОР) 2,1; доверительный интервал (ДИ): 1,8–2,5; $p < 0,001$) [4].

В то же время в действующих рекомендациях по ведению больных с ОКС с и без подъема сегмента ST (ОКСпST и ОКСбпST соответственно) не представлено четкой позиции по ведению больных с ОКС с ОЗ [5, 6]. Поэтому стратификация риска у этой категории лиц является актуальной задачей. Для прогнозирования течения ОКС известны различные способы, в том числе модели и шкалы (GRACE, TIMI, CRUSADE, PURSUIT, РЕКОРД и др.) [5–7]. Однако в них не учитывается наличие ОЗ.

Последние годы в литературе обсуждается предикторная роль различных биомаркеров (фактора роста и дифференцировки-15 (GDF-15), N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) и др.) у больных с ОКС [8–15].

GDF-15 – маркер воспаления (в том числе в атеросклеротической бляшке) и апоптоза клеток, в первую очередь атипичных. Он активно экспрессируется в сердце при ишемическом повреждении кардиомиоцитов, прогрессировании фиброза и ремоделировании миокарда [8]. В то же время известно, что динамика уровня GDF-15 отражает прогрессирование ОЗ, эффективность противоопухолевой терапии и развитие кардиотоксичности на фоне химиотерапии [9].

NT-proBNP – один из наиболее изученных биомаркеров, являющийся независимым предиктором низкой выживаемости больных с ОКС как в ближайшем, так и в отдаленном периоде [10]. Ранее было показано, что у больных ОЗ, получающих курсы химиотерапии, контроль уровня NT-proBNP эффективен для оценки риска развития кардиотоксичности [11].

hs-CRP – является классическим белком острой фазы воспалительных реакций. По данным мета-анализа

($n=83\,995$), в который было включено 14 исследований, посвященных влиянию повышенного содержания hs-CRP на прогноз при различных заболеваниях, установлено, что он способен независимо прогнозировать риск смерти от всех причин (ОР 1,75; 95% ДИ: 1,55–1,98), в том числе от ОЗ (ОР 1,25; 95% ДИ: 1,13–1,38) и от ССЗ (ОР 2,03; 95% ДИ: 1,65–2,50) [12].

Эффективность использования данных биомаркеров при ОКС показана в ряде работ. Так, была разработана мультифакторная модель стратификации риска ЛИ в ближайшем и отдаленном периодах ОКСпST с использованием шкалы GRACE и биомаркера GDF-15 [13]. По другим данным, добавление GDF-15 и NT-proBNP к шкале GRACE приводило к улучшению прогностической значимости последней в отношении развития ЛИ и/или нефатального ИМ в течение 6 месяцев после выписки у больных ОКС [14].

В то же время прогностическая эффективность данных моделей и шкал не оценивалась у больных с ОКС с ОЗ.

Цель работы

Оценка клинических особенностей течения ОКС у больных ОЗ и определение роли биомаркеров GDF-15, NT-proBNP и hs-CRP в прогнозировании ближайшего и отдаленного (6 месяцев) периодов заболевания.

Материал и методы

Исследование было проведено на базе Регионального сосудистого центра № 2 ГБУЗ НО «НОКБ им. Н. А. Семашко», г. Нижний Новгород.

Критерии включения в исследование: ОКСпST или ОКСбпST (диагноз устанавливали в соответствии с принятыми рекомендациями [5, 6]), возраст пациентов ≤ 85 лет и для основной группы – верифицированное ОЗ (в стадии подготовки к лечению, в период лечения или после его завершения в срок < 10 лет). Критерии исключения: возраст > 85 лет; раковая кахексия, хроническая сердечная недостаточность III стадии до настоящей госпитализации, СКФ < 15 мл/мин/1,73 м², острое инфекционное заболевание, психические заболевания.

Обследование и лечение больных проводилось в соответствии с действующими стандартами и рекомендациями [5, 6].

Протокол исследования соответствовал этическим нормам Хельсинкской декларации и был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование было включено 88 пациентов (34 – ОКС с ОЗ, 54 – ОКС без ОЗ), у которых изучали в крови уровни следующих биомаркеров: GDF-15, NT-proBNP,

hs-CRP. В дальнейшем эти подгруппы обозначали как ОКС с ОЗ (n=34) и ОКС без ОЗ (n=54).

Средний возраст больных с ОКС (n=88) – 65,5±8,8 лет, из них 49 (56%) мужчин. При поступлении ОКСбпСТ был у 50% больных (n=44). За время госпитализации ИМ диагностирован у 80% больных (n=70, из них у 48 – Q-ИМ).

У всех пациентов с ОКС оценивали жалобы, данные анамнеза, объективные и лабораторно-инструментальные данные, частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), исходы госпитального и отдаленного (6 месяцев) периодов. ССО были разделены на urgentные (кардиогенный шок, отек легких, тромбоз стента, фибрилляция желудочков, разрыв миокарда) и неurgentные (ранняя постинфарктная стенокардия, острая аневризма левого желудочка, пароксизм наджелудочковой тахикардии, фибрилляция предсердий).

К конечным точкам (за 6 месяцев наблюдения) относили: смерть от ССЗ, повторный ИМ, повторную госпитализацию с ОКС, проведение ЧКВ или коронарного шунтирования.

Забор крови для определения содержания GDF-15, NT-proBNP, hs-CRP у больных с ОКС (n=88) проводили в первые сутки госпитализации. Пробирки с кровью центрифугировали и замораживали в специальных условиях. В дальнейшем одномоментно, в лицензированной «Централизованной лаборатории «АВК-Мед», в соответствии с инструкциями фирм-производителей, определяли: иммуноферментным методом содержание GDF-15 (нг/мл) и NT-proBNP (пг/мл) [тест-системы «Cloud-Clone Corp.» (Китай) и «Вектор-Бест» (Россия) соответственно], методом иммунотурбидиметрии содержание hs-CRP (мг/л) (тест-система «Cobas, RocheDiagnostics», Швейцария). Границы референсных значений для GDF-15–0,15–1,2 нг/мл (по данным литературы [9, 10, 14]), NT-proBNP – 0–200 пг/мл, hs-CRP – 0–5 мг/л (в соответствии с инструкциями фирм-производителей). Следует отметить, что забор крови у всех больных выполнен до развития ССО.

Для оценки риска смерти и повторного ИМ в госпитальном и постгоспитальном периодах использовали шкалу GRACE [5, 6].

Селективная коронарография (СКГ) выполнена у 82% (n=72) пациентов (у 18% получен письменный отказ на проведение инвазивного вмешательства). Гемодинамически значимым считали стеноз коронарной артерии (КА) >50% [5, 6], который был выявлен у 75% (n=66) больных. Стентирование КА проведено у 70% больных (n=62), у всех был зарегистрирован нормальный кровоток (TIMI-3) в КА на месте вмешательства.

Структура ОЗ у больных с ОКС (n=34) была неоднородной: рак легких (n=8), гематологические заболевания (n=7), рак молочной железы (n=5), рак предстательной

железы (n=4), рак матки (n=3), рак желудочно-кишечного тракта (n=3), другие локализации (n=4). При этом полученная структура ОЗ у больных с ОКС в нашем исследовании соответствовала данным литературы [3], в том числе результатам многоцентровых исследований [1, 4].

По классификации TNM: число пациентов с T₁₋₂ составило 50%, T₃₋₄ – 27% (23% – не классифицировались (с гематологическими заболеваниями, глиобластомой)). На момент госпитализации с ОКС 59% (n=20) больных проходили лечение ОЗ, у остальных (n=14) противоопухолевая терапия осуществлялась в период от 2 до 8 лет до развития ОКС (средний срок 4±1,8 года). При этом проводились: хирургические вмешательства – у 62% (n=21), химиотерапия – у 41% (n=14), лучевая терапия – у 18% (n=6) пациентов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Statistica 12.0 фирмы StatSoft (США), MedCalc Version 19.1.7. фирмы Softwa (Бельгия). Вид распределения признака определялся с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD) при нормальном распределении, в виде медианы (Me) и квартильного интервала (Q₂₅–Q₇₅) в случае ненормального распределения. Качественные показатели представлены в виде абсолютных чисел и процентов (%). При сравнении количественных признаков использовался критерий Манна–Уитни, для категориальных показателей – двусторонний критерий χ² Пирсона. Оценку силы связи между признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции (R) Спирмена. Для выявления параметров, связанных с развитием неблагоприятных событий (ССО в госпитальном периоде), выполнен логистический регрессионный анализ. Для построения уравнения логистической регрессии, позволяющего прогнозировать принадлежность объекта к тому или иному состоянию, использовали формулу:

$$Y = a + \beta_1 \times X_1 + \beta_2 \times X_2 + \dots + \beta_n \times X_n [16],$$

где Y – переменная отклика, a – константа, X₁, X₂, X_n – предикторные переменные, β₁, β₂, β_n – коэффициенты соответствующих предикторных переменных. Для определения оптимального соотношения значений чувствительности и специфичности созданной прогностической модели проводили ROC-анализ с построением характеристической кривой (ROC-curve) и указанием площади под кривой (AUC). Оценку влияния изучаемых параметров на выживаемость больных с ОКС проводили при помощи построения кривых выживаемости Каплана–Мейера. Различия эмпирических функций выживаемости для изучаемых групп больных оценивали путем расчета критерия Гехана–Вилкоксона. Различия считали значимыми при p<0,05.

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп больных ОКС с ОЗ и без ОЗ

Показатель	ОКС с ОЗ (n=34)	ОКС без ОЗ (n=54)	p
Жалобы при поступлении			
Боль/дискомфорт в груди, n (%)	25 (74)	44 (82)	0,5
Одышка, n (%)	16 (47)	14 (26)	0,04
Слабость, n (%)	17 (50)	15 (30)	0,03
Данные анамнеза			
Возраст, лет ²	66,7±7,8	64,1±9,6	0,2
ИБС в анамнезе, n (%)	24 (65)	25 (46)	0,03
Перенесенный ИМ, n (%)	12 (35)	9 (17)	0,045
ЧКВ, n (%)	7 (21)	8 (15)	0,5
ГБ, n (%)	32 (94)	48 (89)	0,6
СД, n (%)	8 (24)	17 (32)	0,6
Объективные данные			
САД, мм. рт. ст. ²	131,2±22,2	138,2±22,4	0,2
ЧДД, дв./мин ²	18,9±2,5	17,8±1,6	0,04
ЧСС, уд./мин ²	80,4±13,8	79,3±12,7	0,6
ОСН III–IV класса по Killip, n (%)	10 (29)	4 (7)	0,01
Лабораторно-инструментальные данные			
Тропонин, нг/мл ¹	0,16 [0,0085; 1,865]	0,22 [0,0015; 2,015]	0,6
Общий холестерин, ммоль/л ¹	4,9 [4,2; 5,8]	5,1 [4,2; 6,2]	0,6
Креатинин, мкмоль/л ²	109,5±36,8	96,8±23,6	0,14
СКФСКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	58,5±19,8	67,4±20,1	0,07
Мочевина, ммоль/л ¹	6,8 [5,3; 9,4]	6 [4,6; 8,2]	0,09
Гемоглобин, г/л ²	125,6±27,9	141±16,6	0,003
ПТИ, % ²	76,4±15,2	84,9±17,6	0,003
ФВ ЛЖ, % ²	47,7±6,1	50,7±7,2	0,02
Давление в ЛА, мм рт. ст. ¹	36,5 [32; 42]	35 [30; 39]	0,1

Данные представлены в виде: ¹ – Me [Q₂₅–Q₇₅], ² – M±SD. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ГБ – гипертоническая болезнь, СД – сахарный диабет, САД – систолическое артериальное давление, ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений, ОСН – острая сердечная недостаточность, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ПТИ – протромбиновый индекс, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЛА – легочная артерия.

Таблица 2. Медианы уровня биомаркеров (GDF-15, NT-proBNP, hs-CRP) в группе больных с ОКС с ОЗ и без ОЗ

Показатель	ОКС с ОЗ (n=34)	ОКС без ОЗ (n=54)	p
GDF-15, нг/мл	1,95 [1,3; 2,8]	1,45 [1,2; 2,0]	0,03
NT-proBNP, пг/мл	947,3 [517,8; 1598,2]	491,1 [85,1; 1069,1]	0,006
hs-CRP, мг/л	14,1 [8,15; 36,75]	7,8 [4,4; 16,2]	0,01

Данные представлены в виде Me [Q₂₅–Q₇₅].

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлена характеристика групп больных ОКС с ОЗ (n=34) и без ОЗ (n=54) в первые сутки госпитализации.

Как видно из таблицы 1, при поступлении в группе больных ОКС с ОЗ, по сравнению с ОКС без ОЗ, пациенты достоверно чаще предъявляли жалобы на одышку и общую слабость, у них была выше частота ишемической болезни сердца и перенесенного ИМ в анамнезе. При этом группы были сопоставимы по возрасту и наличию сопутствующих заболеваний.

Установлено, что в группе пациентов с ОКС с ОЗ, по сравнению с ОКС без ОЗ (табл. 1) были статистически значимо выше частота дыхательных движений и проявления острой сердечной недостаточности (ОСН) III–IV класса по Killip; ниже средний уровень гемоглобина (Hb), протромбинового индекса (ПТИ) и величины фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), что соответствовало данным литературы. Так, в исследовании Лубягничковой Е. С. с соавт. (2018) в группе больных ИМпСТ с ОЗ (n=45), по сравнению с ИМпСТ без ОЗ (n=90), был ниже средний уровень Hb (115,56±23,07 и 133,70±16,45 г/л соответственно, p<0,001), средняя величина ФВ ЛЖ также была ниже, однако различия не достигали статистической значимости (47,76±10,68 и 49,55±10,04% соответственно, p>0,05) [17].

При этом большая частота проявлений ОСН в группе больных ОКС с ОЗ, вероятно может указывать на уже имевшееся нарушение функции ЛЖ в данной группе. Нельзя исключить, что ОКС у этих пациентов развился на фоне не диагностированного ранее нарушения функции ЛЖ, в том числе в результате кардиотоксичности противоопухолевой терапии уже после завершения последней, что соответствует данным литературы [1–3].

Важно отметить, что сравниваемые группы были сопоставимы по величине баллов, рассчитанных по шкале GRACE (средняя величина которых составила 131±34,2 и 132±29,7 соответственно, p=0,8).

Медианы уровня биомаркеров (GDF-15, NT-proBNP, hs-CRP) в группе больных с ОКС с ОЗ и без ОЗ представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, в группе больных с ОКС с ОЗ были статистически значимо выше медианы содержания всех исследуемых в работе биомаркеров, чем в группе с ОКС без ОЗ.

На момент госпитализации с ОКС курсы химиотерапии прошли 41% (n=14) пациентов из группы с ОКС с ОЗ. По данным Putt M. с соавт. (2015), более высокий уровень GDF-15 ассоциировался с развитием кардиотоксичности на фоне проводимой химиотерапии [18]. При этом его уровень оставался повышенным даже после завершения противоопухолевой терапии и восстанов-

ления нормальных значений других биомаркеров, таких как NT-proBNP.

Медиана содержания NT-proBNP в группе больных ОКС с ОЗ была практически в 2 раза выше, чем в группе больных ОКС без ОЗ (табл. 2), что, возможно, связано с повреждением миокарда при проведении противоопухолевой терапии [19], и/или как следствие более частых проявлений ОШН III–IV класса по Killip.

Медиана содержания hs-CRP была более чем в 1,5 раза выше в группе с ОКС с ОЗ, по сравнению с ОКС без ОЗ (табл. 2). По данным Shitara J. с соавт. (2019), повышенный уровень hs-CRP является предиктором развития ССО у пациентов с ОКС после перенесенного ЧКВ [20].

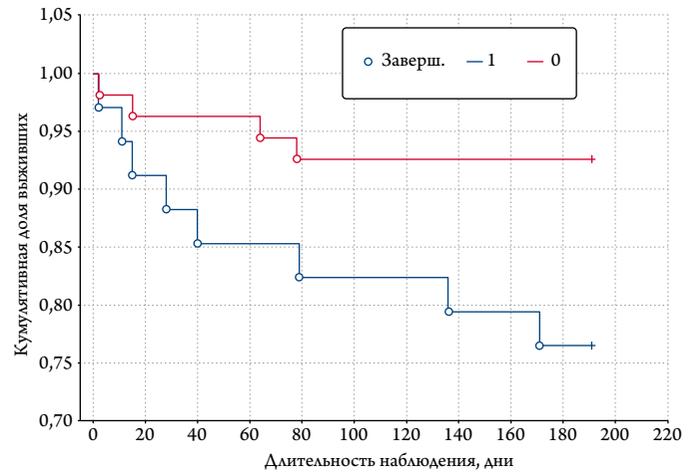
Таким образом, более высокие медианы содержания исследуемых биомаркеров в группе больных с ОКС с ОЗ, по сравнению с ОКС без ОЗ, могут свидетельствовать о наличии и сохранении изменений в миокарде ЛЖ после проведения противоопухолевого лечения [19], с одной стороны, а с другой – могут быть значимыми предикторами развития неблагоприятных исходов в дальнейшем [13–15, 20].

При проведении корреляционного анализа установлены статистически значимые связи между наличием ОЗ у больных с ОКС и уровнем GDF-15 ($R=0,24$; $p=0,026$), NT-proBNP ($R=0,3$; $p=0,005$), hs-CRP ($R=0,27$; $p=0,01$). При этом необходимо отметить, что группа больных ОКС с ОЗ была неоднородной по виду ОЗ, времени верификации диагноза и давности проведения противоопухолевой терапии.

В госпитальном периоде ССО развились у 53% ($n=47$) пациентов, из которых больше половины были ургентными ($n=26$). Среди неургентных ССО наиболее частыми были: желудочковые экстрасистолы высоких градаций по Lown ($n=17$), фибрилляция предсердий ($n=12$), ранняя постинфарктная стенокардия ($n=7$), среди ургентных – отек легких ($n=14$), кардиогенный шок ($n=4$), ФЖ ($n=3$). При этом в группе больных ОКС с ОЗ, по сравнению с ОКС без ОЗ, чаще регистрировались ССО (71 и 43% соответственно, $p=0,01$), в том числе ургентные (56 и 13% соответственно, $p<0,001$). При корреляционном анализе установлено, что наличие ОЗ статистически значимо ассоциировалось с развитием ССО ($R=0,27$, $p=0,01$), в том числе ургентных ($R=0,35$, $p<0,0001$).

Летальный исход в госпитальном периоде в группе с ОКС ($n=88$) был у 4 больных. Из них 2 – с ОЗ (хронический и острый лейкоз; ОКС развился на фоне проведения курсов химиотерапии). ЛИ наступил на 2-е ($n=2$) и 11-е ($n=2$) сутки нахождения пациентов в стационаре. При патологоанатомическом исследовании у этих больных ($n=4$) было подтверждено наличие ИМ. Причинами ЛИ были кардиогенный шок ($n=1$), отек легких ($n=1$), фибрилляция желудочков ($n=1$), разрыв миокарда с развитием гемопери-

Рисунок 1. Кривые Каплана–Мейера для оценки выживаемости больных ОКС в зависимости от наличия ОЗ



1 – группа ОКС с ОЗ ($n=34$). 0 – группа ОКС без ОЗ ($n=54$). Хи-квадрат=4,5, $p=0,033$.

карда ($n=1$). Средняя величина баллов по шкале GRACE у больных с ЛИ в госпитальном периоде составила 176 ± 41 .

В течение 6 месяцев наблюдение продолжено за 84 больными ОКС. Различные конечные точки были зарегистрированы у 42% больных ОКС ($n=35$, из которых 18 имели ОЗ). Наиболее частыми конечными точками были повторная госпитализация с ОКС ($n=14$), смерть от ССЗ ($n=8$), проведение ЧКВ или коронарного шунтирования ($n=7$). При проведении корреляционного анализа развитие конечных точек в отдаленном периоде статистически значимо ассоциировалось с наличием ОЗ ($R=0,44$; $p<0,0001$).

Летальный исход развился у 8 больных. При этом средняя величина баллов по шкале GRACE у них составила $158,6\pm 31,1$. При проведении ROC-анализа установлено, что в нашей выборке больных ОКС ($n=88$) величина баллов по шкале GRACE была прогностически значимой в отношении риска смерти и/или повторного ИМ, как в госпитальном ($AUC=0,830$; 95% ДИ: 0,735–0,902; $p=0,008$), так и в отдаленном периоде ($AUC=0,823$; 95% ДИ: 0,725–0,898; $p=0,002$).

За все время наблюдения (госпитальный период и 6 месяцев после выписки) ЛИ зарегистрирован у 12 больных, 8 из которых имели ОЗ. С целью оценки выживаемости больных ОКС в зависимости от наличия ОЗ были построены кривые Каплана–Мейера (рис. 1).

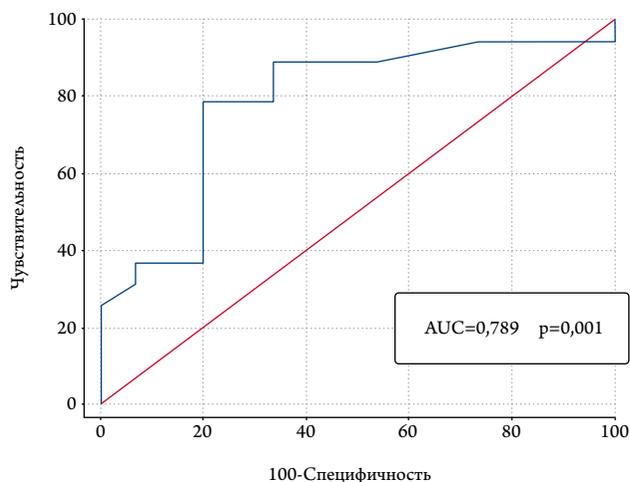
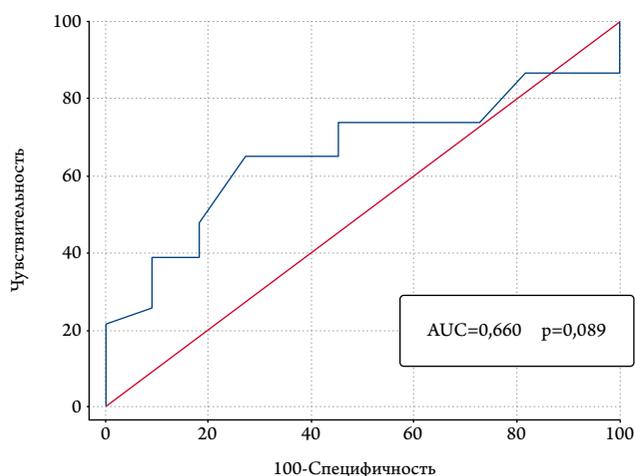
Как видно из рисунка 1, наличие ОЗ статистически значимо увеличивало вероятность наступления ЛИ у больных ОКС на протяжении 6 месяцев наблюдения, что соответствует данным литературы [3, 4]. Полученные кривые для групп больных с ОКС с ОЗ и без ОЗ стали расходиться еще в госпитальном периоде, достигая статистически значимых различий через 1 месяц после выписки, что указывает на особую важность наблюдения за больными ОКС с ОЗ в отдаленном периоде.

Таблица 3. Значимые параметры логистической регрессии для прогнозирования развития ССО в госпитальном периоде ОКС у больных ОЗ (n=34)

Переменная	Коэффициент β	Стандартная ошибка σ	p – значение	Отношение шансов	95% ДИ
NT-proBNP	0,0043693	0,0018958	0,0212*	1,0044	1,0007–1,0081
hs-CRP	0,036855	0,017697	0,0373*	0,9638	0,9310–0,9978
СКФ _{СКД-ЕПІ}	-0,13162	0,063116	0,0370*	0,8767	0,7747–0,9921
Константа	7,16535	–	–	–	–

Процент правильно классифицированных случаев – 88,24%; AUC=0,949; 95% ДИ: 0,814–0,995), p<0,0001. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по СКД-ЕПІ, мл/мин/1,73 м².

Рисунок 2. ROC-кривая для величины баллов по шкале GRACE в отношении прогнозирования развития всех ССО (А), и, отдельно-ургентных ССО (Б) у пациентов с ОКС с ОЗ (n=34)



Таким образом, в нашей выборке больных ОКС наличие ОЗ прямо ассоциировалось с развитием ССО в госпитальном периоде и конечных точек в отдаленном периоде, увеличивало вероятность наступления ЛИ на протяжении 6 месяцев наблюдения.

С целью оптимизации ведения больных с ОКС с ОЗ была предпринята попытка прогнозирования развития неблагоприятных исходов (не только ЛИ и/или повтор-

ного ИМ, но и развития ССО) с использованием расширенной системы показателей. Для этого первоначально проведен ROC-анализ для оценки значимости величины баллов по шкале GRACE в отношении прогнозирования не только ЛИ и/или повторного ИМ, но и развития ССО, и отдельно-ургентных ССО у пациентов с ОКС с ОЗ, n=34 (рис. 2 А, Б).

Установлено, что в исследуемой выборке больных с ОКС с ОЗ величина баллов по шкале GRACE не была статистически значимой в отношении прогнозирования развития всех ССО (AUC=0,660; 95% ДИ: 0,478–0,813; p=0,089), но имела статистическую значимость только как предиктор развития ургентных ССО (AUC=0,789; 95% ДИ: 0,616–0,910; p<0,001).

Поэтому следующим этапом работы была комплексная оценка связи различных параметров и определения их роли в прогнозировании развития всех ССО (переменная отклика «Y1»), и отдельно ургентных ССО (переменная отклика «Y2»), а также конечных точек (переменная отклика «Y3») у больных с ОКС с ОЗ, с применением логистического регрессионного анализа. В последний были включены количественные [содержание NT-proBNP (пг/мл), hs-CRP (мг/л), GDF-15 (нг/мл), K⁺ (ммоль/л), Na⁺ (ммоль/л), мочевины (ммоль/л), креатинина (мкмоль/л), скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕПІ) (СКФ_{СКД-ЕПІ} (мл/мин/1,73 м²), ПТИ (%), НЬ (г/л), ФВ ЛЖ (%), величина баллов по шкале GRACE] и качественные (перенесенный ИМ) показатели.

Переменная отклика «Y1» была закодирована: код «0» – без развития (n=10), код «1» – с развитием (n=24) ССО. Для прогнозирования развития ССО при ОКС у больных ОЗ были получены 3 значимые переменные: NT-proBNP, hs-CRP, СКФ_{СКД-ЕПІ} (табл. 3). При подстановке полученных переменных (табл. 3) в формулу [16] получили уравнение для прогнозирования развития ССО у больных с ОКС и ОЗ:

$$Y1 = 7,16535 + (0,0043693 \times \text{содержание NT-proBNP}) + (0,036855 \times \text{содержание hs-CRP}) + (-0,13162 \times \text{величина СКФ}_{\text{СКД-ЕПІ}}).$$

Полученному интегральному показателю «Y1» было присвоено имя «ОЗ. NT-proBNP – hs-CRP – СКФ_{СКД-ЕПІ}».

Таблица 4. Значимые параметры логистической регрессии для прогнозирования развития ургентных ССО в госпитальном периоде ОКС у пациентов с ОЗ (n=34)

Переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка σ	p - значение	Отношение шансов	95% ДИ
GRACE	0,048438	0,024534	0,0483*	1,0496	1,0004-1,1013
NT-proBNP	0,0031794	0,0012571	0,0114*	1,0032	1,0007-1,0057
Константа	-8,87992	–	–	–	–

Процент правильно классифицированных случаев – 85,29%, AUC=0,951; 95% ДИ: 0,817-0,996, p<0,0001.

Рисунок 3. ROC-кривая полученного показателя «ОЗ. NT-proBNP – hs-CRP – СКФ_{СКД-ЕРП}» в прогнозировании развития ССО в госпитальном периоде ОКС у больных ОЗ (n=34)

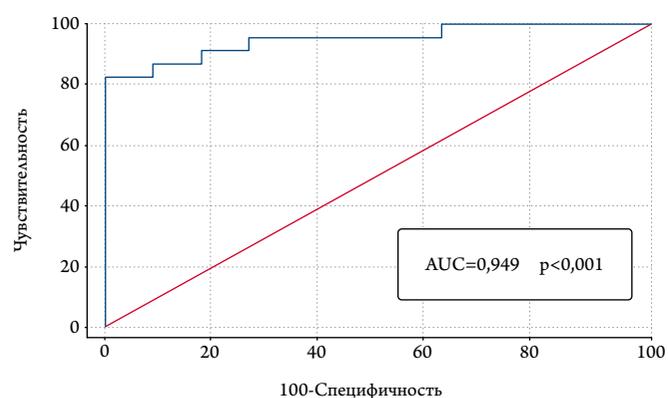
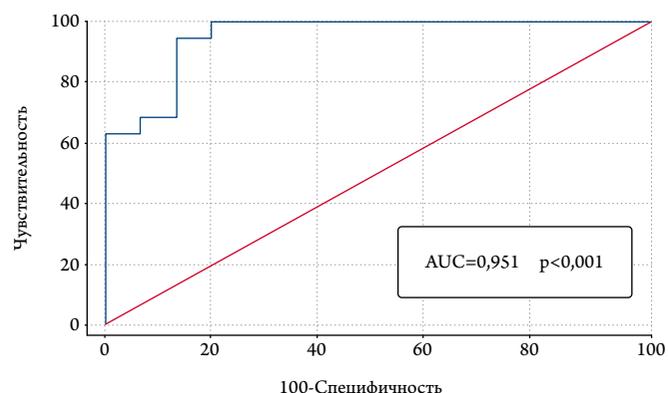


Рисунок 4. ROC-кривая полученного показателя «ОЗ. GRACE - NT-proBNP» для прогнозирования развития ургентных ССО в госпитальном периоде ОКС у больных ОЗ (n=34)



Для оценки прогностической значимости модели, полученный показатель был включен в ROC-анализ (рис. 3).

Установлено, что при значении показателя «ОЗ. NT-proBNP – hs-CRP – СКФ_{СКД-ЕРП}» > 0,9805 прогнозируется высокая вероятность развития ССО в госпитальном периоде ОКС у больных ОЗ (AUC=0,949; 95% ДИ: 0,814–0,995; p<0,0001). Прогностическая чувствительность полученного показателя составила 82,61%

(95% ДИ: 61,2–95,0), специфичность – 90,91% (95% ДИ: 58,7–99,8).

Далее оценили роль вышеуказанных параметров в отношении развития только ургентных ССО у больных ОКС с ОЗ (n=34). Переменная отклика «Y2» была закодирована: код «0» – без развития ургентных ССО (n=15), код «1» – с развитием ургентных ССО (n=19).

В результате для прогнозирования развития ургентных ССО при ОКС у больных ОЗ были получены 2 значимые переменные: баллы по шкале GRACE и содержание NT-proBNP (табл. 4).

Для прогнозирования развития ургентных ССО у пациентов с ОКС и ОЗ использовали формулу [16], в которую были подставлены полученные значимые переменные из табл. 4:

$$Y2 = -8,87992 + (0,048438 \times \text{величина баллов по шкале GRACE}) + (0,0031794 \times \text{содержание NT-proBNP}).$$

Полученному интегральному показателю «Y2» присвоено имя – «ОЗ. GRACE – NT-proBNP». Для оценки прогностической значимости модели полученный показатель был включен в ROC-анализ (рис. 4).

Установлено, что при значении показателя «ОЗ. GRACE – NT-proBNP» > 0,1667 прогнозируется высокая вероятность развития ургентных ССО (AUC=0,951; 95% ДИ: 0,817–0,996; p<0,0001). Прогностическая чувствительность показателя «ОЗ. GRACE – NT-proBNP» составила 94,74% (95% ДИ: 74–99,9), специфичность – 86,67% (95% ДИ: 59,5–98,3). На разработанный способ прогнозирования получен патент на изобретение РФ № 2741195 от 22.01.2021 г. [21].

Важно отметить, что прогностическая значимость интегрального показателя «ОЗ. GRACE – NT-proBNP» (рис. 4) в отношении развития ургентных ССО в госпитальном периоде ОКС у больных ОЗ в нашей выборке была на 20,4% выше по сравнению с использованием только величины баллов по шкале GRACE (рис. 2Б) (p=0,027).

Таким образом, полученный интегральный показатель «ОЗ. GRACE – NT-proBNP» позволяет с высокими чувствительностью 94,74% и специфичностью 86,67% про-

гнозировать не только риск смерти и/или повторного ИМ, но и риск развития urgentных ССО у больных ОКС с ОЗ во время пребывания в стационаре.

В отдаленном периоде в группе ОКС с ОЗ (n=32) различные конечные точки регистрировались у 56% (n=18) больных, среди которых преобладали повторная госпитализация с ОКС (n=8) и ЛИ (n=6).

Переменная отклика «Y3» была закодирована: код «0» – без развития (n=16), код «1» – с развитием (n=18) конечных точек. По результатам логистического регрессионного анализа (с вышеописанными параметрами) значимой переменной развития конечных точек в отдаленном периоде ОКС у больных ОЗ (n=32) была только одна – величина содержания NT-proBNP, которая и была включена в ROC-анализ. При этом установлено, что в нашей выборке при уровне NT-proBNP >524,5 пг/мл увеличивалась вероятность развития конечных точек в отдаленном периоде у больных ОКС с ОЗ (AUC=0,808; 95% ДИ: 0,631–0,925; p=0,001). Прогностическая чувствительность уровня NT-proBNP составила 84,0% (95% ДИ: 68,3–98,8), специфичность – 72,7% (95% ДИ: 34,9–90,1).

Предложенные модели прогнозирования могут достаточно просто быть реализованы на практике и использоваться в стационаре у больных ОКС с ОЗ. Стоит отметить, что все разработанные модели включают величину содержания NT-proBNP, который предложен в руководстве по лечению ОКС без персистирующего подъема сегмента ST 2020 года в качестве прогностического биомаркера [22]. При этом определение NT-proBNP наиболее важно у больных ОКС с ОЗ, чей миокард, возможно, был

скомпрометирован проведенной ранее противоопухолевой терапией.

Ограничения исследования

Ограничения проведенного исследования связаны с небольшой выборкой больных ОКС с ОЗ, ее гетерогенностью по локализации, давности верификации ОЗ, виду противоопухолевой терапии, а также невозможностью точно оценить токсическое влияние химиопрепаратов на атеросклеротическую бляшку, коронарные артерии, миокард.

Заключение

Установленные особенности клинической картины и содержания в крови биомаркеров у больных ОКС с ОЗ, свидетельствуют о целесообразности выделения таких больных в отдельную группу. Это необходимо с целью оптимизации их ведения, независимо от давности и вида проведения противоопухолевого лечения. Дополнительное использование предложенных моделей, наряду со стандартной оценкой риска по шкале GRACE позволит персонализировать тактику ведения таких пациентов для предотвращения осложнений и улучшения ближайшего и отдаленного (6 месяцев) прогноза.

Финансирование

Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.07.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, Zhou S, Trifiletti DM, Jiang C et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *European Heart Journal*. 2019;40(48):3889–97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz766
2. Balluzek M.F., Ionova A.K. Cardio-oncology in treatment and rehabilitation programs of oncological patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(5):75–80. [Russian: Баллюзек М.Ф., Ионова А.К. Кардиоонкология в программах лечения и реабилитации онкологических больных. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(5):75–80]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-5-75-80
3. Velders MA, Boden H, Hofma SH, Osanto S, van der Hoeven BL, Heestermans AACM et al. Outcome After ST Elevation Myocardial Infarction in Patients with Cancer Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2013;112(12):1867–72. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.08.019
4. Iannaccone M, D'Ascenzo F, Vadalà P, Wilton SB, Noussan P, Colombo F et al. Prevalence and outcome of patients with cancer and acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a BleeMACS substudy. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2018;7(7):631–8. DOI: 10.1177/2048872617706501
5. Esc Study Group. The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(5):103–58. [Russian: Рекомендации по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(5):103–58]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-103-158
6. Roffi M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;23(3):9–63. [Russian: Roffi M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP и др. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015. *Российский кардиологический журнал*. 2016;23(3):9–63]
7. Alieva M.G. Risk stratification, registers and prognostic scales in acute coronary syndrome. *South of Russia: Ecology, Development*. 2017;12(3):159–65. [Russian: Алиева М.Г. Стратификация риска, регистры и прогностические шкалы при остром коронарном синдроме. Юг России: экология, развитие. 2017;12(3):159–65]
8. Zhang S, Dai D, Wang X, Zhu H, Jin H, Zhao R et al. Growth differentiation factor-15 predicts the prognoses of patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016;16(1):82. DOI: 10.1186/s12872-016-0250-2
9. Zimmers TA, Jin X, Hsiao EC, McGrath SA, Esqueda AF, Koniaris LG. Growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cy-

- tokine-1 induction after kidney and lung injury. *Shock* (Augusta, Ga.). 2005;23(6):543–8. PMID: 15897808
10. Khorolets E.V., Shlyk S.V. Evaluation prediction heart failure in patients with myocardial infarction in period of hospital treatment. *Modern problems of science and education*. 2018;4:162–72. [Russian: Хоролец Е.В., Шлык С.В. Оценка прогноза сердечной недостаточности у пациентов с острым инфарктом миокарда в период стационарного лечения. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;4:162-72]
 11. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, Buño Soto A, Lyon AR, Farmakis D et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *European Heart Journal*. 2020;41(18):1720–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa006
 12. Li Y, Zhong X, Cheng G, Zhao C, Zhang L, Hong Y et al. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2017;259:75–82. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.02.003
 13. Kopitsa N.P., Vishnevskaya I.R. Predicting death in patients with acute coronary outcome in the nearest and remote periods. *ScienceRise*. 2014;5(4(5)):7–10. [Russian: Копица Н.П., Вишневская И.Р. Прогнозирование летального исхода у больных острым коронарным исходом в ближайший и отдаленный периоды. *Sciencerise*. 2014;5(4(5)):7-10]. DOI: 10.15587/2313-8416.2014.31916
 14. Widaera C, Pencina MJ, Meisner A, Kempf T, Bethmann K, Marquardt I et al. Adjustment of the GRACE score by growth differentiation factor 15 enables a more accurate appreciation of risk in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *European Heart Journal*. 2012;33(9):1095–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr444
 15. Khamitova A.F., Lakman I.A., Akhmetvaleev R.R., Tulbaev E.L., Gareeva D.F., Zagidullin Sh.Z. et al. Multifactor predictive model in patients with myocardial infarction based on modern biomarkers. *Kardiologia*. 2020;60(3):14–20. [Russian: Хамитова А.Ф., Лакман И.А., Ахметвалеев Р.Р., Тулбаев Э.Л., Гареева Д.Ф., Загидуллин Ш.З. и др. Многофакторная прогностическая модель у пациентов с инфарктом миокарда в отдаленном периоде на основе современных биомаркеров. *Кардиология*. 2020;60(3):14-20]. DOI: 10.18087/cardio.2020.3.2593
 16. StatSoft, Inc. Electronic textbook on statistics. Moscow. StatSoft. 2012. Av. at: <http://statsoft.ru/home/textbook/default.htm>. [Russian: StatSoft, Inc. Электронный учебник по статистике. Москва, StatSoft. 2012. Доступно на: <http://www.statsoft.ru/home/textbook/default.htm>]
 17. Luboyatnikova E.S., Kiselev A.R., Komarova M.V., Rodionova V.A., Kapp E.V., Duplyakov D.V. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with Malignancies. *Kardiologia*. 2018;58(12):5–12. [Russian: Лубоятникова Е.С., Киселев А.Р., Комарова М.В., Родионова В.А., Дупляков Д.В. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов со злокачественными новообразованиями. *Кардиология*. 2018;58(12):5-12]. DOI: 10.18087/cardio.2018.12.10204
 18. Putt M, Hahn VS, Januzzi JL, Sawaya H, Sebag IA, Plana JC et al. Longitudinal Changes in Multiple Biomarkers Are Associated with Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Treated with Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab. *Clinical Chemistry*. 2015;61(9):1164–72. DOI: 10.1373/clinchem.2015.241232
 19. Trusheva K.S., Bajbolova M.K., Toktarbaeva A.A. Cardio-oncology: anti-cancer treatment and cardiovascular outcomes. *Achievements of science and education*. 2018;6(28):96–9. [Russian: Трушева К.С., Байболлова М.К., Токтарбаева А.А. Кардиоонкология: противораковое лечение и сердечно-сосудистые исходы. *Достижения науки и образования*. 2018;6(28):96-9]
 20. Shitara J, Ogita M, Wada H, Tsuboi S, Endo H, Doi S et al. Clinical impact of high-sensitivity C-reactive protein during follow-up on long-term adverse clinical outcomes in patients with coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention. *Journal of Cardiology*. 2019;73(1):45–50. DOI: 10.1016/j.jjcc.2018.06.002
 21. Shalenkova M.A., Ivanov A.V., Klimkin P.F., Rumyantseva S.M., Mironov N.N. A method for predicting urgent cardiovascular complications in the hospital period with acute coronary syndrome in patients with a history of cancer. Patent RU 2 741 195 C1. 2021. Av. at: <https://patenton.ru/patent/RU2741195C1>. [Russian: Шаленкова М.А., Иванов А.В., Клишкин П.Ф., Румянцева С.М., Миронов Н.Н. Способ прогнозирования urgent сердечно-сосудистых осложнений в госпитальном периоде при остром коронарном синдроме у больных с онкологическим заболеванием в анамнезе. Патент RU 2 741 195 C1. 2021. Доступно на: <https://patenton.ru/patent/RU2741195C1>]
 22. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):125–93. [Russian: Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):125-93]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4418