



УДК 616.127-005.8-07

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-4-37-45

ШКАЛА GRACE 2.0 ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА: КАКОЙ ИЗ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ИСПОЛЬЗОВАТЬ?

В.А. Кокорин¹ ✉, М.Н. Арефьев², И.Г. Гордеев¹

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, 1, Москва, Российская Федерация, 117997; ²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», ул. Вешняковская, 23, Москва, Российская Федерация, 111539

Основные положения

• Впервые изучена возможность включения результатов количественного и качественного определения сБСЖК в шкалу GRACE 2.0 для прогнозирования течения ОКС в период стационарного лечения и 12 месяцев наблюдения. сБСЖК не уступает традиционным маркерам повреждения миокарда (сердечным тропонинам и МВ-КФК) в эффективности предсказания развития летального исхода, а также летального исхода и/или ОИМ, и может использоваться для стратификации риска у больных ОКС в составе шкалы GRACE 2.0.

Цель	Сравнить эффективность прогнозирования течения острого коронарного синдрома (ОКС) с помощью шкалы GRACE 2.0 при включении в нее результатов определения различных маркеров повреждения миокарда (МВ-фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК), сердечного тропонина I, определенного методами стандартной и высокой чувствительности (сТн I и вчТн I), и сердечного белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК)).
Материалы и методы	В исследование включены 183 пациента с верифицированным диагнозом «ОКС». Больным при поступлении проводилось количественное определение уровня МВ-КФК, сТн I, вчТн I и сБСЖК, а также качественная оценка содержания сБСЖК с помощью иммунохроматографических экспресс-тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК». Оценку риска летального исхода в стационаре и в течение 12 месяцев наблюдения, а также летального исхода и/или развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) в течение 12 месяцев, выполняли с помощью шкалы GRACE 2.0 с поочередным использованием результатов определения различных кардиомаркеров. Эффективность полученных прогностических шкал оценивали с помощью ROC-анализа и сопоставления показателей площади под кривой (AUC).
Результаты	У 114 больных (62,3%) диагностирован ОИМ, у 69 (37,7%) – нестабильная стенокардия. В течение госпитализации умерли 10 пациентов (5,5%), в течение последующего наблюдения произошло еще 4 летальных исхода и 8 случаев (4,4%) развития ОИМ. Уровень вчТн I при поступлении был повышен у 94 пациентов (51,3%), сТн I – у 90 (49,2%), МВ-КФК – у 45 (24,6%), сБСЖК, определенного количественным методом, – у 70 (38,3%). Экспресс-тест «КАРД-ИНФО» был положительным у 86 пациентов (47,0%), «КардиоБСЖК» – у 125 (68,3%). Результаты распределения больных ОКС на группы высокого и невысокого риска развития осложнений по шкале GRACE 2.0 в течение госпитализации и 12 мес. при использовании различных маркеров значимо не различались ($p < 0,05$). При сравнении показателей AUC изучавшихся кардиомаркеров в отношении развития всех конечных точек с помощью шкалы GRACE 2.0 достоверных различий также не выявлено ($p < 0,05$).
Заключение	Включение в шкалу GRACE 2.0 сБСЖК по эффективности прогнозирования течения ОКС не уступает традиционным маркерам повреждения миокарда и может применяться, наряду с ними, для стратификации риска у больных ОКС.

Для корреспонденции: Кокорин Валентин Александрович, e-mail: valentinkokorin@yahoo.com, тел.: +7 (916) 132-96-06; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, 1

Corresponding author: Kokorin Valentin A., e-mail: valentinkokorin@yahoo.com, phone +7 (916) 132-96-06; adress: Russian Federation, 117997, Moscow, 1, Ostrovityanova St.

Ключевые слова Острый коронарный синдром • Стратификация риска • Шкала GRACE • Сердечный белок • Связывающий жирные кислоты • Сердечные тропонины • МВ-фракция креатинфосфокиназы

Поступила в редакцию: 19.10.19; поступила после доработки: 10.11.19; принята к печати: 30.11.19

GRACE RISK SCORE 2.0 PREDICTS ACUTE CORONARY SYNDROME OUTCOMES: WHAT MARKER OF MYOCARDIAL INJURY SHOULD WE USE?

V.A. Kokorin¹✉, M.N. Arefiev², I.G. Gordeev¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova St., 1, Moscow, Russian Federation, 117997; ²Municipal Clinical Hospital №15 named after O.M. Filatov, Veshnyakovskaya St., 23, Moscow, Russian Federation, 111539

Highlights

• This is the first study evaluating the introduction of quantitative and qualitative measurements of H-FABP in the GRACE 2.0 scale for predicting the course of acute coronary syndrome in the in-hospital period and a 12-months follow-up. H-FABP is non-inferior to traditional markers of myocardial damage (cardiac troponins and MV-CPK) in predicting the development of fatal outcomes, as well as fatal outcomes and / or AMI, and may be used to stratify risk in patients with ACS as part of the GRACE 2.0 scale.

Aim	To compare the effectiveness of various markers of myocardial injury (creatin phosphokinase MB-fraction (CK-MB), cardiac troponin I, measured by standard and high sensitivity methods (cTnI and hs-TnI), and heart-type fatty acids binding protein (H-FABP)) in predicting the ACS course using the GRACE 2.0 score.
Methods	183 patients with a verified diagnosis of ACS were included in the study. The levels of CK-MB, cTnI, hs-TnI and H-FABP were measured at admission. Qualitative assessment of H-FABP was performed by immunochromatographic express-tests “CARD-INFO” and “CardioFABP”. Risk assessment of death in the in-hospital period and within the 12-months follow-up period, as well as death and/or acute myocardial infarction (AMI) within the 12-months follow-up was estimated using the GRACE 2.0 score with alternate inclusion of the various cardiomarkers. The effectiveness of the resultant prognostic scales was evaluated using the ROC-analysis and comparison of the areas under the curve (AUC).
Results	114 patients (62.3%) were diagnosed with AMI and 69 (37.7%) with unstable angina. 10 patients (5.5%) died during the indexed hospitalization. Four patients died within the follow-up and 8 patients (4.4%) had AMI. 94 patients (51.3%) had elevated hs-TnI levels at admission, 90 patients (49.2%) – cTnI, 45 patients (24.6%) – CK-MB. H-FABP levels were elevated in 70 (38.3%). The express-test “CARD-INFO” was positive in 86 patients (47.0%), the “CardioFABP” – in 125 (68.3%). There were no significant differences found between the stratification of ACS patients by the GRACE 2.0 score into high and non-high risk groups in terms of complications (p<0.05). Similarly, there were no significant differences found between the AUC values of the cardiomarkers in terms of developing the endpoints using the GRACE 2.0 score (p<0.05).
Conclusion	The introduction of H-FABP in the GRACE 2.0 scale is non-inferior to traditional markers of myocardial damage and may be used to stratify risk in patients with ACS.
Keywords	Acute coronary syndromes • Risk stratification • GRACE score • Heart-type fatty acids binding protein • Cardiac troponins • Creatine phosphokinase MB-fraction

Received: 19.10.19; received in revised form: 110.11.19; accepted: 30.11.19

Список сокращений

вЧТн I – сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом	МВ-КФК – МВ-фракция креатинфосфокиназы
ДИ – доверительный интервал	ОИМ – острый инфаркт миокарда
	ОКС – острый коронарный синдром

сБСЖК – сердечный белок, связывающий жирные кислоты
сТн I – сердечный тропонин I, определенный методом стандартной чувствительности

AUC – показатель площади под ROC-кривой
GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events
ОКСбпST – ОКС с подъемом сегмента ST, 86 (47,0%)

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, продолжают занимать первое место в структуре смертности в России. Согласно официальной статистике, в 2017 г. в нашей стране от болезней органов кровообращения умерли 858 тысяч человек, что составило 47,3% от всех причин смерти [1]. Стратификация риска у больных острым коронарным синдромом (ОКС) является ключевым моментом выбора тактики ведения и сроков проведения коронарографии и реваскуляризации миокарда, прежде всего, в случае отсутствия стойкой элевации сегмента ST ЭКГ (ОКСбпST). Среди большого количества предложенных прогностических шкал (TIMI, PURSUIT, CADILLAC, РЕКОРД) шкала GRACE является наиболее распространенной и общепризнанной для оценки прогноза у больных ОКС. Данная шкала была разработана для прогнозирования как краткосрочного (в течение первичной госпитализации), так и отдаленного периодов ОКС, и учитывает такие характеристики, как возраст, частота сердечных сокращений, уровень систолического АД, класс острой сердечной недостаточности (ОСН) по классификации Т. Killip (1967), наличие изменений сегмента ST на ЭКГ и остановки сердца, содержание креатинина и маркеров повреждения миокарда [2]. Обновленная версия шкалы (GRACE 2.0), предложенная в 2014 г., позволяет оценивать риск летального исхода в более долгосрочной перспективе (через 1 и 3 года после ОКС), а также риск развития летального исхода и/или острого инфаркта миокарда (ОИМ) [3]. В регистре Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), проводившемся в 1999–2009 гг., на основании результатов которого и была разработана данная шкала, в качестве кардиомаркеров использовали креатинфосфокиназу (КФК), МВ-фракцию КФК (МВ-КФК) и сердечные тропонины I и T [4].

Одним из перспективных ранних маркеров повреждения миокарда является сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК). Его основным преимуществом является быстрое поступление в системный кровоток при повреждении кардиомиоцитов, что позволяет выявлять повышение диагностических концентраций уже через 30–60 мин после появления симптомов. Мнения специалистов в отношении роли и места определения сБСЖК в алгоритмах диагностики и прогнозирования течения ОКС противоречивы [5–9]. Рядом

авторов было показано, что сБСЖК служит независимым от клинических показателей и других биомаркеров предиктором развития осложнений ОКС, в том числе летального исхода и повторных ишемических событий [10–13]. Однако работ по результатам включения сБСЖК в состав шкалы GRACE нам обнаружить не удалось.

Таким образом, целью нашего исследования являлось сравнение эффективности прогнозирования течения ОКС с помощью шкалы GRACE 2.0 в зависимости от включения в нее различных маркеров повреждения и некроза миокарда (МВ-КФК, сердечных тропонинов I, определенных методом стандартной (сТн I) или высокой (вчТн I) чувствительности, и сБСЖК, измеренного качественным и количественным методами).

Материал и методы

В исследование были последовательно скринированы 204 пациента, поступивших в отделение анестезиологии и реанимации с направительным диагнозом «ОКС», типичными ангинозными болями продолжительностью не менее 20 минут и сроком от их начала 1–24 часа. В исследование не включались больные, перенесшие инфаркт головного мозга, острую ишемию конечностей или других органов, тяжелые травмы, ожоги и кардиохирургические вмешательства в предшествующие 30 дней. У 21 (10,3%) больного диагноз ОКС не был подтвержден, в связи с чем они были исключены из дальнейшего анализа. Таким образом, окончательный анализ был выполнен по данным 183 пациентов с верифицированным ОКС, в том числе 62 женщин (33,9%) и 121 мужчины (66,1%). Медиана возраста больных составила 63 [54–72] года.

Анамнестическая характеристика больных представлена в Табл. 1.

Диагноз ОИМ устанавливался в соответствии с Третьим универсальным определением инфаркта миокарда [14]. Диагноз нестабильной стенокардии ставился при наличии клинических признаков ишемии миокарда и отсутствии гиперферментемии. Маркером, применявшимся для верификации диагноза, служил вчТн I, который определяли серийно (при поступлении в стационар и спустя 3–6 ч) количественным методом с помощью анализатора Pathfast (Mitsubishi Chemical, Япония). За референсное значение, соответствовавшее 99-му перцентилю, принимали концентрацию 0,02 нг/мл. При верификации диагноза также учитывались

данные эхокардиографического исследования, выполненного 172 (94,0%) больным, и коронароангиографии, проведенной 129 (70,5%) пациентам. У 9 (4,9%) больных, скончавшихся в ходе госпитализации, диагноз ОИМ был подтвержден на аутопсии.

В дополнение к рутинным диагностическим процедурам всем больным при поступлении проводили определение содержания сТн I методом стандартной чувствительности, МВ-КФК и сБСЖК (количественным и качественным методами). Концентрацию сТн I измеряли иммунологическим методом на анализаторе Immulite 2000 XPi (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США) с аналитической чувствительностью метода – 0,2 нг/мл и диапазоном измерения 0,2–180 нг/мл. Референсное значение соответствовало концентрации 0,5 нг/мл. МВ-КФК определяли на биохимическом анализаторе KONE-60 (Финляндия). Диагностически значимыми уровнями МВ-КФК для ОИМ считали значения 25 Ед/л и более. Качественное определение сБСЖК выполняли с помощью иммунохроматографических экспресс-тестов «КАРД-ИНФО» (ООО «ОФК-Кардио», Россия) с порогом определения сБСЖК 7 нг/мл, и «КардиоБСЖК» (НПО БиоТест, Россия) с порогом чувствительности к биомаркеру 10 нг/мл. Количественный анализ на сБСЖК проводили с помощью набора реагентов для иммуноферментного выявления белка, связывающего жирные кислоты в сыворотке крови БСЖК-ИФА-БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Аналитическая чувствительность метода составляла 0,03 нг/мл, рабочий диапазон измерений – 0–15 нг/мл.

Оценку риска летального исхода в стационаре

и в течение 12 месяцев наблюдения, а также комбинированной конечной точки (летальный исход и/или развитие ОИМ) в течение 12 мес., выполняли с помощью шкалы GRACE 2.0 с поочередным включением результатов определения различных маркеров повреждения миокарда. Расчет проводили с использованием онлайн-калькулятора на сайте <http://gracescore.org>. За высокий принимали риск смерти в течение периода госпитализации >5%, в течение 12 мес. – >10% и смерти и/или развития ОИМ в течение 12 мес. >15% соответственно.

Статистический анализ данных проводили с помощью программ IBM SPSS Statistics 22.0 и MedCalc (версия 19). При описании показателей, представленных в виде альтернативных переменных, указывали количество наблюдений и долю (в процентах). Характер распределения признаков оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения данные представлены в виде $M \pm m$, при отличном от нормального – в виде медианы и межквартильного размаха ($Me [Q1-Q3]$). При описании показателей диагностической эффективности тестов проводили расчет 95% доверительного интервала (ДИ) с помощью модифицированного метода Вальда. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Эффективность прогностической шкалы оценивали с помощью ROC-анализа с определением и сопоставлением соответствующих показателей площади под кривой (AUC). В качестве переменной состояния использовали исход ОКС (наличие или отсутствие летального исхода в течение госпитализации и 12 месяцев после ОКС или летального

Таблица 1. Анамнестическая характеристика обследованных пациентов
Table 1. Clinical and demographic data of the study population

Характеристика / Characteristics	Количество больных / Number of patients	% от всех больных / % of all patients
Стенокардия напряжения / Angina pectoris	61	33,3
Перенесенный инфаркт миокарда / Prior myocardial infarction	58	31,7
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	155	84,7
Хроническая сердечная недостаточность / Chronic heart failure	29	15,8
Предшествующие операции реваскуляризации миокарда / Prior myocardial revascularization	37	20,2
Гиперхолестеринемия / High cholesterol	42	23,0
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation	33	18,0
Курение / Smoking	64	35,0
Ожирение / Obesity	72	39,3
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus	37	20,2
Атеросклероз сосудов нижних конечностей / Peripheral arterial disease	4	2,2
Перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака / Prior stroke or transitory ischemic attack	21	11,5
Хронические бронхолегочные заболевания / Chronic bronchopulmonary diseases	13	7,1
Заболевания желудочно-кишечного тракта / Gastrointestinal diseases	33	18,0
Хронические заболевания почек / Chronic kidney disease	23	12,6
Анемия / Anemia	10	5,5

исхода и/или инфаркта миокарда в течение 12 мес.), в качестве проверяемых переменных – абсолютный риск развития осложнений, рассчитанный с помощью шкалы GRACE 2.0 для каждого из кардиомаркеров. Сравнение полученных показателей AUC проводили по методу DeLong ER и соавторов (1988).

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и стандартами надлежащей клинической практики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Результаты

По результатам проведенного обследования у 114 больных (62,3%) был диагностирован ОИМ, у 69 (37,7%) – нестабильная стенокардия. 97 пациентов (53,0%) были отнесены к группе ОКС с подъемом сегмента ST, 86 (47,0%) – ОКСбпST. В течение первичной госпитализации по поводу ОКС умерли 10 пациентов (5,5%). Причинами смерти явились: ОСН – в 5 случаях, нарушения ритма сердца и разрыв миокарда – по 2, тромбоз стента – в 1. В следующие 12 месяцев наблюдения произошло еще 4 летальных исхода. Таким образом, показатель летальности в течение 12 месяцев составил 7,7%. За период наблюдения также зафиксированы 8 случаев (4,4%) развития ОИМ (первичного или повторного), в том числе 1 – фатальный.

При первом определении сразу после поступления в стационар уровень вчТн I был повышен у 94 пациентов (51,3%), сТн I – у 90 (49,2%), МВ-КФК – у 45 (24,6%), сБСЖК, определенного количественным методом, – у 70 (38,3%). Качественный экспресс-тест на сБСЖК «КАРД-ИНФО» дал положительный результат у 86 пациентов (47,0%), тест «КардиоБСЖК» – у 125 (68,3%).

Результаты расчета риска летального исхода в течение госпитализации и 12 мес. после перенесенного ОКС, а также летального исхода и/или развития ОИМ, с помощью шкалы GRACE 2.0 при использовании результатов определения разных маркеров повреждения миокарда приведены в Табл. 2.

Данные анализа показывают практически идентичные результаты распределения больных на группы высокого и невысокого риска летального исхода в течение стационарного периода и 12 мес., а также комбинированной конечной точки, при использовании маркеров сТн I, вчТн I и сБСЖК, определенного количественным методом или с помощью экспресс-теста «КАРД-ИНФО». Включение в шкалу GRACE 2.0 результатов определения МВ-КФК дает недостоверно меньшие, а качественного определения сБСЖК с помощью теста «КардиоБСЖК» – недостоверно большие значения риска развития осложнений ($p < 0,05$ для всех сравнений).

Для оценки эффективности шкалы GRACE 2.0 в прогнозировании летального исхода в течение периода госпитализации у больных ОКС с помощью каждого из изученных маркеров был выполнен ROC-анализ.

Таблица 2. Распределение пациентов по риску развития летального исхода в течение госпитализации и 12 месяцев после ОКС и летального исхода и/или ОИМ, рассчитанному по шкале GRACE 2.0, в зависимости от использовавшегося кардиомаркера, n (%) в группе

Table 2. Patients' distribution by the risk of the fatal outcome during hospitalization or 12 months after ACS, and fatal outcome and/or AMI, estimated by the GRACE 2.0 score with the inclusion of different cardiac markers, n (%) in the group

Маркер повреждения миокарда (метод определения) / Marker of myocardial damage (method of evaluation)	Риск смерти в стационаре / Risk of in-hospital death		Риск смерти в течение 12 мес. после ОКС / Risk of death within 12 months after ACS		Риск смерти и/или развития ОИМ в течение 12 мес. после ОКС / Risk of death or AMI within 12 months after ACS	
	>5%	≤5%	>10%	≤10%	>15%	≤15%
сТн I (количественный) / cTnI (quantitative)	30 (16,4%)	153 (83,6%)	46 (25,1%)	137 (74,9%)	48 (26,2%)	135 (73,8%)
вчТн I (количественный) / hs-TnI (quantitative)	30 (16,4%)	153 (83,6%)	48 (26,2%)	135 (73,8%)	49 (26,8%)	134 (73,2%)
МВ-КФК (количественный) / MB-CK (quantitative)	20 (10,9%)	163 (89,1%)	39 (21,3%)	144 (78,7%)	42 (23,0%)	141 (77,0%)
сБСЖК (количественный) / H-FABP (quantitative)	30 (16,4%)	153 (83,6%)	43 (23,5%)	140 (76,5%)	44 (24,0%)	139 (76,0%)
сБСЖК (тест «КАРД-ИНФО») / H-FABP (test «CARD-INFO)	30 (16,4%)	153 (83,6%)	44 (24,0%)	139 (76,0%)	45 (24,6%)	138 (73,4%)
сБСЖК (тест «КардиоБСЖК») / H-FABP (test «CardioFABP»)	36 (19,7%)	147 (80,3%)	49 (26,8%)	134 (73,2%)	50 (27,3%)	133 (72,7%)

Примечания: вчТн I – сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом; МВ-КФК – МВ-фракция креатинфосфокиназы; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; сБСЖК – сердечный белок, связывающий жирные кислоты; сТн I – сердечный тропонин I, определенный методом стандартной чувствительности.

Note: ACS – acute coronary syndromes; AMI – acute myocardial infarction; CK-MB – creatinkinase MB-fraction; cTnI – cardiac troponin I (standard sensitivity); H-FABP – heart type fatty acids binding protein; hs-TnI – high-sensitivity cardiac troponin I.

Показатели AUC с 95% ДИ представлены в Табл. 3. Рассчитанные величины показателя площади под кривой свидетельствуют об очень хорошем качестве модели прогнозирования летального исхода в течение госпитализации с помощью шкалы GRACE 2.0 при включении в нее результатов определения любого из кардиомаркеров. При попарном сравнении показателей AUC изученных маркеров повреждения и некроза миокарда достоверных различий выявлено не было ($p<0,05$).

Результаты проведенного ROC-анализа эффективности шкалы GRACE 2.0 в прогнозировании летального исхода в течение 12-месячного наблюдения для каждого из изученных маркеров у больных ОКС представлены в Табл. 4.

Полученные величины показателей площади под кривой свидетельствуют об очень хорошем качестве модели прогнозирования летального исхода в течение 12 мес. после ОКС с помощью шкалы GRACE 2.0 при включении в нее результатов определения любого из кардиомаркеров. Попарное

сравнение показателей AUC изученных маркеров повреждения миокарда достоверных различий между ними не выявило ($p<0,05$).

Также была оценена возможность включения в шкалу GRACE 2.0 изучаемых маркеров и экспресс-тестов для прогнозирования развития комбинированной конечной точки, включающей в себя летальный исход и/или случаи возникновения ОИМ в течение 12 мес. Результаты проведенного ROC-анализа для каждого из маркеров у больных ОКС представлены в Табл. 5.

Полученные величины показателей AUC свидетельствуют о хорошем качестве модели прогнозирования развития летального исхода и/или ОИМ в течение 12 мес. после ОКС с помощью шкалы GRACE 2.0 при включении в нее результатов определения любого из маркеров повреждения миокарда. При попарном сравнении показателей площади под кривой изученных кардиомаркеров достоверные различия между ними также отсутствовали ($p<0,05$).

Таблица 3. Результаты ROC-анализа эффективности шкалы GRACE 2.0 в прогнозировании летального исхода в стационаре у больных ОКС с использованием различных маркеров повреждения миокарда и методов их определения
Table 3. Results of ROC-analysis of the GRACE 2.0 score efficiency in prediction of the fatal outcome during hospitalization in ACS patients using different markers of myocardial damage and methods of its evaluation

Маркер (метод определения) / Marker (method of evaluation)	Площадь под кривой (AUC) / Area under curve (AUC)	Стандартная ошибка / Standard deviation	95% ДИ / 95% CI	P
сТн I (количественный) / cTnI (quantitative)	0,858	0,043	0,773–0,943	<0,001
вчТн I (количественный) / hs-TnI (quantitative)	0,885	0,037	0,813–0,957	<0,001
МВ-КФК (количественный) / MB-CK (quantitative)	0,884	0,036	0,814–0,954	<0,001
сБСЖК (тест «КАРД-ИНФО») / H-FABP (test “CARD-INFO)	0,876	0,040	0,799–0,954	<0,001
сБСЖК (тест «КардиоБСЖК») / H-FABP (test “CardioFABP”)	0,886	0,039	0,809–0,963	<0,001
сБСЖК (количественный) / H-FABP (quantitative)	0,885	0,033	0,821–0,949	<0,001

Примечания: AUC – показатель площади под кривой; вчТн I – сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом; ДИ – доверительный интервал; МВ-КФК – МВ-фракция креатинфосфокиназы; сБСЖК – сердечный белок, связывающий жирные кислоты; сТн I – сердечный тропонин I, определенный методом стандартной чувствительности.
Note: AUC – area under curve; CI – confident interval; CK-MB- creatinkinase MB-fraction; cTnI – cardiac troponin I (standard sensitivity); H-FABP – heart type fatty acids binding protein; hs-TnI – cardiac troponin I, evaluated by method of high sensitivity.

Таблица 4. Результаты ROC-анализа эффективности шкалы GRACE 2.0 в прогнозировании летального исхода в течение 12 месяцев после ОКС с использованием различных маркеров повреждения миокарда и методов их определения
Table 4. Results of ROC-analysis of the GRACE 2.0 score efficiency in prediction of the fatal outcome during 12 months period after ACS patients using different markers of myocardial damage and methods of its evaluation

Маркер (метод определения) / Marker (method of evaluation)	Площадь под кривой (AUC) / Area under curve (AUC)	Стандартная ошибка / Standard deviation	95% ДИ / 95% CI	P
сТн I (количественный) / cTnI (quantitative)	0,841	0,039	0,765–0,916	<0,001
вчТн I (количественный) / hs-TnI (quantitative)	0,835	0,046	0,745–0,926	<0,001
МВ-КФК (количественный) / MB-CK (quantitative)	0,857	0,036	0,786–0,927	<0,001
сБСЖК (тест «КАРД-ИНФО») / H-FABP (test “CARD-INFO)	0,854	0,037	0,782–0,927	<0,001
сБСЖК (тест «КардиоБСЖК») / H-FABP (test “CardioFABP”)	0,841	0,040	0,762–0,920	<0,001
сБСЖК (количественный) / H-FABP (quantitative)	0,873	0,032	0,811–0,935	<0,001

Примечания: AUC – показатель площади под кривой; вчТн I – сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом; ДИ – доверительный интервал; МВ-КФК – МВ-фракция креатинфосфокиназы; сБСЖК – сердечный белок, связывающий жирные кислоты; сТн I – сердечный тропонин I, определенный методом стандартной чувствительности.
Note: AUC – area under curve; CI – confident interval; CK-MB- creatinkinase MB-fraction; cTnI – cardiac troponin I, evaluated by method of standard sensitivity; H-FABP – heart type fatty acids binding protein; hs-TnI – high-sensitivity cardiac troponin I.

Обсуждение

Шкала GRACE 2.0, являющаяся усовершенствованной версией шкалы GRACE, предназначена для стратификации риска у пациентов с ОКС. Одним из компонентов данной шкалы служит уровень маркеров повреждения и некроза миокарда, при этом для разработки ее оригинальной версии использовали такие маркеры, как сердечные тропонины и МВ-КФК. Возможность применения сБСЖК в составе шкалы GRACE оставалась неизученной. В наиболее близкой из найденных нами работе японских авторов было показано, что сБСЖК является предиктором развития отдаленных тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у больных ОКС со стентированием коронарных артерий, а добавление к результатам оценки риска по шкале GRACE результатов определения сБСЖК и мозгового натрийуретического пептида повышало точность прогнозирования осложнений по сравнению с применением только шкалы GRACE [15].

Полученные нами данные доказывают возможность применения сБСЖК в качестве маркера повреждения миокарда в составе шкалы GRACE 2.0 для стратификации риска у пациентов с ОКС. Эффективность прогнозирования течения ОКС с помощью шкалы GRACE 2.0 при включении в нее различных маркеров повреждения миокарда (МВ-КФК, сТн I, вчТн I и сБСЖК, измеренного качественным и количественным методами), оцененная по показателю площади под кривой при ROC-анализе, достоверно не различалась. Необ-

ходимо отметить, что интерпретация полученных данных может быть лимитирована относительно небольшим объемом выборки больных.

Заключение

Проведенный анализ показал, что применение в составе шкалы GRACE 2.0 сБСЖК, определенного как количественным, так и качественным методами, по эффективности прогнозирования летального исхода в течение госпитализации и 12 месяцев наблюдения, а также летального исхода и развития ИМ в течение 12 месяцев после ОКС, не уступает традиционным маркерам повреждения миокарда (сердечным тропонинам стандартной и высокой чувствительности и МВ-КФК), что позволяет использовать результаты его определения для стратификации риска у больных ОКС, наряду с другими кардиомаркерами. Достоверных различий в предсказании развития осложненного течения ОКС с помощью шкалы GRACE 2.0 при включении в нее результатов определения изученных маркеров выявлено не было.

Конфликт интересов

В.А. Кокорин заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Н. Арефьев заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Г. Гордеев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Таблица 5. Результаты ROC-анализа эффективности шкалы GRACE 2.0 в прогнозировании летального исхода и развития ОИМ в течение 12 месяцев после ОКС с использованием различных маркеров повреждения миокарда и методов их определения
Table 5. Results of ROC-analysis of the GRACE 2.0 score efficiency in prediction of the fatal outcome and/or AMI within 12 months after ACS patients using different markers of myocardial damage and methods of its evaluation

Маркер (метод определения) / Marker (method of evaluation)	Площадь под кривой (AUC) / Area under curve (AUC)	Стандартная ошибка / Standard deviation	95% ДИ / 95% CI	P
сТн I (количественный) / cTnI (quantitative)	0,731	0,057	0,620–0,842	<0,001
вчТн I (количественный) / hs-TnI (quantitative)	0,702	0,070	0,566–0,839	<0,001
МВ-КФК (количественный) / MB-CK (quantitative)	0,739	0,058	0,626–0,853	<0,001
сБСЖК (тест «КАРД-ИНФО») / H-FABP (test “CARD-INFO)	0,735	0,058	0,621–0,850	<0,001
сБСЖК (тест «КардиоБСЖК») / H-FABP (test “CardioFABP”)	0,700	0,068	0,566–0,833	<0,001
сБСЖК (количественный) / H-FABP (quantitative)	0,739	0,058	0,625–0,853	<0,001

Примечания: AUC – показатель площади под кривой; вчТн I – сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом; ДИ – доверительный интервал; МВ-КФК – МВ-фракция креатинфосфокиназы; сБСЖК – сердечный белок, связывающий жирные кислоты; сТн I – сердечный тропонин I, определенный методом стандартной чувствительности.
Note: AUC – area under curve; CI – confident interval; CK-MB- creatinkinase MB-fraction; cTnI – cardiac troponin I (standard sensitivity); H-FABP – heart type fatty acids binding protein; hs-TnI – high-sensitivity cardiac troponin I.

Информация об авторах

Кокорин Валентин Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1 лечебного Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; ORCID 0000-0001-8614-6542

Author Information Form

Kokorin Valentin A., PhD, Associate Professor at the Department of the Hospital Therapy #1, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russian Federation; ORCID 0000-0001-8614-6542

Арефьев Михаил Николаевич, заведующий отделением анестезиологии и реанимации №9 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6675-5794

Гордеев Иван Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3233-4369

Arefiev Mikhail N., MD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care #9, Municipal Clinical Hospital #15 named after O.M. Filatov of the Department of Healthcare of Moscow, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6675-5794

Gordeev Ivan G., PhD, Professor, Head of the Department of the Hospital Therapy #1, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3233-4369

Вклад авторов в статью

KBA – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

AMH – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

GIG – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Contribution Statement

KVA – significant contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

AMN – significant contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

GIG – significant contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сведения о смертности населения по причинам смерти по Российской Федерации за январь - декабрь 2018 года. Госкомстат. Режим доступа: http://www.gks.ru/free_doc/2018/demo/t3_3.xls
2. Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J., Pieper K.S., Eagle K.A., Van de Werf F., Avezum A., Goodman S.G., Flather M.D., Anderson F.A. Jr., Granger C.B. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006; 333: 1091. doi: 10.1136/bmj.38985.646481.55.
3. Fox K.A., Fitzgerald G., Puymirat E., Huang W., Carruthers K., Simon T., Coste P., Monsegu J., Gabriel Steg P., Danchin N., Anderson F. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ*. 2014; 4 (2): e004425. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004425.
4. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O., Pieper K.S., Eagle K.A., Cannon C.P., Van De Werf F., Avezum A., Goodman S.G., Flather M.D., Fox K.A. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2003; 163(19): 2345-2353. doi: 10.1001/archinte.163.19.2345.
5. Glatz J.F., Renneberg R. Added value of H-FABP as a plasma biomarker for the early evaluation of suspected acute coronary syndrome. *Clinical Lipidology*. 2014; 9(2): 205-220. doi: 10.2217/clp.13.87.
6. Vupputuri A., Sekhar S., Krishnan S., Venugopal K., Natarajan K.U. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) as an early diagnostic biomarker in patients with acute chest pain. *Indian Heart J*. 2015; 67(6): 538-542. doi: 10.1016/j.ihj.2015.06.035.
7. Lippi G., Mattiuzzi C., Cervellin G. Critical review and meta-analysis on the combination of heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) and troponin for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Biochem*. 2013; 46(1-2): 26-30. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.10.016.
8. Xu L.Q., Yang Y.M., Tong H., Xu C.F. Early diagnostic performance of heart-type fatty acid binding protein in suspected acute myocardial infarction: evidence from a meta-analysis of contemporary studies. *Heart Lung Circ*. 2018; 27(4): 503-512. doi: 10.1016/j.hlc.2017.03.165.
9. Мартынов А.И., Спасский А.А., Арутюнов Г.П., Велиев С.Н., Воевода М.И., Гафаров В.В., Герасимов С.П., Кокорин В.А., Карпов Р.С., Марков В.А., Михайлов А.А., Николаев К.Ю., Петрова М.М., Рагино Ю.И., Штегман О.А., Шульман В.А., Ярохно Н.Н. Ранняя экспресс-диагностика острого инфаркта миокарда. Национальные рекомендации. Терапия. 2015; 3: 13-26
10. O'Donoghue M., de Lemos J.A., Morrow D.A., Murphy S.A., Burows J.L., Cannon C.P., Sabatine M.S. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006; 114: 550-557. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.641936.
11. Onda T., Inoue K., Suwa S., Nishizaki Y., Kasai T., Kimura Y., Fukuda K., Okai I., Fujiwara Y., Matsuoka J., Sumiyoshi M., Daida H. Reevaluation of cardiac risk scores and multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death in the drug-eluting stent era. *Int J Cardiol*. 2016; 219: 180-185. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.014.
12. Body R., Burrows G., Carley S., Lewis P.S. The Manchester Acute Coronary Syndromes (MACS) decision rule: validation with a new automated assay for heart-type fatty acid binding protein. *Emerg Med J*. 2015; 32(10): 769-774. doi: 10.1136/emered-2014-204235.
13. Jones J.D., Chew P.G., Dobson R., Wootton A., Ashrafi R., Khand A. The prognostic value of heart type fatty acid binding protein in patients with suspected acute coronary syndrome: A systematic review. *Curr Cardiol Rev*. 2017; 13(3): 189-198. doi: 10.2174/1573403X13666170116121451.
14. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Simoons M.L., Chaitman B.R., White H.D. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2551-2567. doi: 10.1093/eurheartj/ehs184.
15. Onda T., Inoue K., Suwa S., Nishizaki Y., Kasai T., Kimura Y., Fukuda K., Okai I., Fujiwara Y., Matsuoka J., Sumiyoshi M., Daida H. Reevaluation of cardiac risk scores and multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death in the drug-eluting stent era. *International Journal of Cardiology*. 2016; 219: 180-185. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.014.

REFERENCES

1. Data on mortality by the causes of death in Russian Federation during the period January-December 2018. Federal service of statistics. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/2018/demo/t3_3.xls (In Russian.)
2. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006; 333: 1091. doi: 10.1136/bmj.38985.646481.55.
3. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, Coste P, Monsegu J, Gabriel Steg P, Danchin N, Anderson F. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ*. 2014; 4 (2): e004425. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004425.
4. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2003; 163(19): 2345-2353. doi:10.1001/archinte.163.19.2345.
5. Glatz JF, Renneberg R. Added value of H-FABP as a plasma biomarker for the early evaluation of suspected acute coronary syndrome. *Clinical Lipidology*. 2014; 9(2): 205-220. doi: 10.2217/clp.13.87.
6. Vupputuri A, Sekhar S, Krishnan S, Venugopal K, Natarajan KU. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) as an early diagnostic biomarker in patients with acute chest pain. *Indian Heart J*. 2015; 67(6): 538-542. doi: 10.1016/j.ihj.2015.06.035.
7. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G. Critical review and meta-analysis on the combination of heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) and troponin for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Biochem*. 2013; 46(1-2): 26-30. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.10.016.
8. Xu LQ, Yang YM, Tong H, Xu CF. Early diagnostic performance of heart-type fatty acid binding protein in suspected acute myocardial infarction: evidence from a meta-analysis of contemporary studies. *Heart Lung Circ*. 2018; 27(4): 503-512. doi: 10.1016/j.hlc.2017.03.165.
9. Martynov AI, Spassky AA, Arutyunov GP, Veliev SN, Voevoda MI, Gafarov VV, Gerasimov SP, Kokorin VA, Karpov RS, Markov VA, Mikhailov AA, Nikolaev KYu, Petrova MM, Ragino YuI, Shtegman OA, Shoulman VA, Yarokhno NN. Early fast diagnosis of acute myocardial infarction. National guidelines. *Therapy*. 2015; 3: 13-26 (In Russian.)
10. O'Donoghue M, de Lemos JA, Morrow DA, Murphy SA, Buross JL, Cannon CP, Sabatine MS. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006; 114: 550-557. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.641936.
11. Onda T, Inoue K, Suwa S, Nishizaki Y, Kasai T, Kimura Y, Fukuda K, Okai I, Fujiwara Y, Matsuoka J, Sumiyoshi M, Daida H. Reevaluation of cardiac risk scores and multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death in the drug-eluting stent era. *Int J Cardiol*. 2016; 219: 180-185. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.014.
12. Body R, Burrows G, Carley S, Lewis PS. The Manchester Acute Coronary Syndromes (MACS) decision rule: validation with a new automated assay for heart-type fatty acid binding protein. *Emerg Med J*. 2015; 32(10): 769-774. doi: 10.1136/emered-2014-204235.
13. Jones JD, Chew PG, Dobson R, Wootton A, Ashrafi R, Khand A. The prognostic value of heart type fatty acid binding protein in patients with suspected acute coronary syndrome: A systematic review. *Curr Cardiol Rev*. 2017; 13(3): 189-198. doi: 10.2174/1573403X13666170116121451.
14. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2551-2567. doi: 10.1093/eurheartj/ehs184.
15. Onda T, Inoue K, Suwa S, Nishizaki Y, Kasai T, Kimura Y, Fukuda K, Okai I, Fujiwara Y, Matsuoka J, Sumiyoshi M, Daida H. Reevaluation of cardiac risk scores and multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death in the drug-eluting stent era. *International Journal of Cardiology*. 2016; 219: 180-185. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.014.

Для цитирования: В.А. Кокорин, М.Н. Арефьев, И.Г. Гордеев. Шкала GRACE 2.0 для прогнозирования течения острого коронарного синдрома: какой из маркеров повреждения миокарда использовать? *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019; 8 (4): 37-45. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-37-45

To cite: V.A. Kokorin, M.N. Arefiev, I.G. Gordeev. GRACE Risk Score 2.0 predicts acute coronary syndrome outcomes: what marker of myocardial injury should we use? *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (4): 37-45. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-37-45