

PREDICTION OF LONG-TERM CLINICAL OUTCOME USING ADDITIONAL BIOCHEMICAL MARKERS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST-SEGMENT ELEVATION

Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

shchukina.olena@gmail.com

The issue of predicting long-term outcomes in patients with acute coronary syndrome is open. The aim of our study was to improve the prediction of post-hospital outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) by determining glycation end products (AGEs), ischemic albumin (IA), free DNA (fDNA). One hundred twenty-one patients hospitalized with NSTEMI-ACS in the first 3 days from the onset of anginal pain were examined. Patients with decompensation of chronic diseases, moderate and severe anemia, severe chronic renal failure were omitted. The number of men and women was approximately the same (63 patients vs 58 patients). The average age was 68 [59;77] years. The patients underwent a standard examination (physical examination, laboratory and instrumental studies) and determined IMA, fDNA, and AGEs on the 1st day and the 6th day of hospitalization. Information on post-hospital clinical events was collected during face-to-face and telephone visits and using electronic medical records. For the statistical analysis of the results, in addition to descriptive statistics, ROC analysis was used to calculate the AUC, its confidence interval, the sensitivity and specificity of the test, and the odds ratio. The results were considered statistically significant at $p < 0.05$. An increase in AGEs during hospitalization for NSTEMI-ACS can be used to predict the occurrence of a de novo arrhythmia episode after hospitalization. Determination of fDNA and IA at the hospital stage can be used to predict the risk of myocardial infarction in patients who have undergone NSTEMI-ACS. Determining additional biochemical markers (AGEs, IA, fDNA) provides information on delayed clinical outcomes in patients who have undergone NSTEMI-ACS.

Key words: acute coronary syndrome, advanced glycation end products, ischemic albumin, free DNA, prognosis.

Connection of the publication with planned research works.

The work is a fragment of the SRW "Features of structural and functional changes of the cardiovascular system in patients with arterial hypertension, ischemic heart disease in combination with comorbid conditions", state registration No. 0117U004729.

Introduction.

There are many scales, markers for predicting clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS), but they have limitations either in the prediction duration or in availability and ease of use. The GRACE score, used in patients with NSTEMI-ACS, provides information on mortality, total mortality, and non-fatal myocardial infarction during the first six months after an NSTEMI-ACS episode [1]. Markers such as high-sensitivity C-reactive protein, mid-regional pro-adrenomedullin, and copeptin are not recommended for routine practice in the latest guidelines for managing patients with NSTEMI-ACS [2]. Coronary angiography, for many reasons, cannot be used in all patients with NSTEMI-ACS, and techniques such as MRI in special modes, IVUS, CT with calculation of the amount of calcium are not widely used. Therefore, there is a need to find simpler and more accessible patterns for patient stratification.

Hui Qiu et al. showed in their study that an increase in the level of AGEs in patients with myocardial infarction (MI) is correlated with acute coronary ischemia and can be used

Table – Characteristics of the studied group

Characteristic	Indicators
Anamnesis data	
Arterial hypertension, % of patients	103 (85.5%)
Suffered myocardial infarction, % of patients	37 (30.7%)
Chronic heart failure, % of patients	59 (49%)
Paroxysmal AF, % of patients	28 (23.2%)
Type II diabetes, % of patients	25 (20.8%)
Stratification according to the GRACE scale	
GRACE, points (Me [Q1;Q3])	135 [110;158]
High risk according to GRACE (≥ 141 points), patients (%)	55 (45.7%)
Average GRACE risk (109-140 points), patients (%)	36 (29.4%)
GRACE low risk (≤ 108 points, patients (%)	30 (24.9%)
Hemodynamic indicators	
sBP, mm Hg (Me [Q1;Q3])	140 [120;160]
dBp, mm Hg (Me [Q1;Q3])	80 [80;90]
HR, beats/min (Me [Q1;Q3])	78 [70;86]
ECG changes	
ST segment depression, patients (%)	86 (71.4%)
T wave inversion, patients (%)	61 (50.6%)
Laboratory indicators	
Glucose, mM/l (Me [Q1;Q3])	5.3 [4.4;6.2]
Creatinine, mM/l (Me [Q1;Q3])	97.3 [86.4;110.2]
GFR, ml/min/1.73 m ² (Me [Q1;Q3])	63.9 [49.1;72.7]
Total cholesterol, mM/l (Me [Q1;Q3])	4.7 [3.9;6.1]
LDL, mM/l (Me [Q1;Q3])	2.6 [1.9; 3.5]

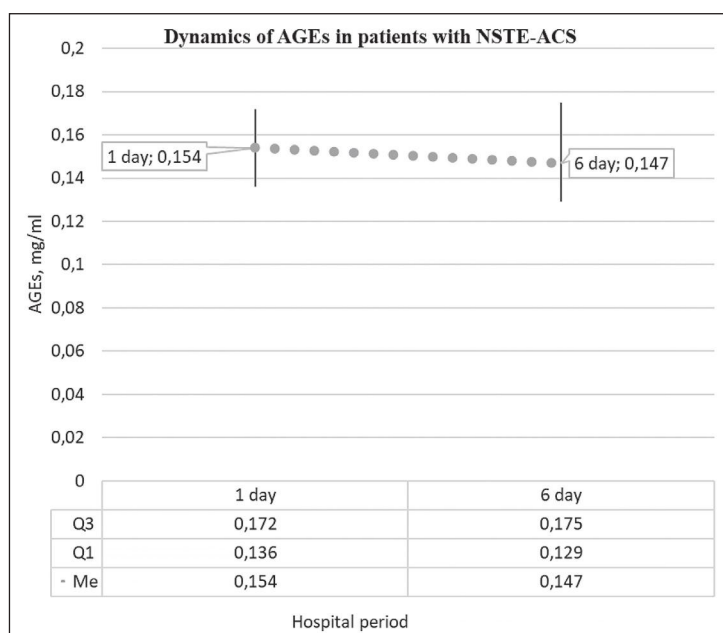


Figure 1 – Dynamics of AGEs at the hospital stage in patients with NSTEMI-ACS.

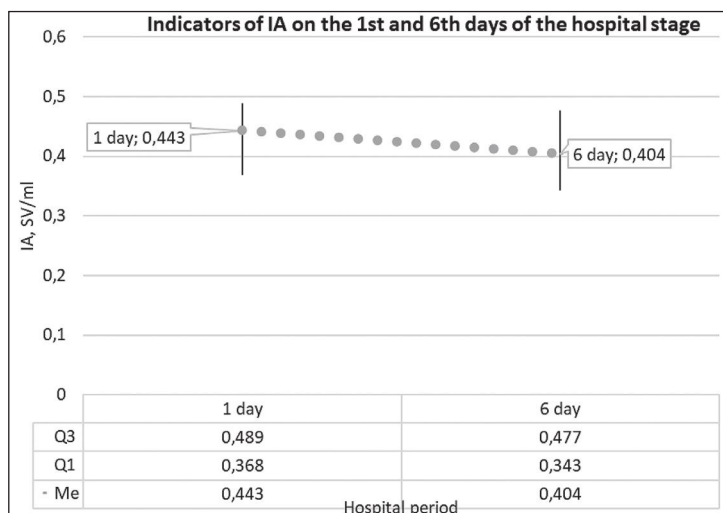


Figure 2 – Dynamics of IA at the hospital stage in patients with NSTEMI-ACS.

as a marker for predicting the course of MI [3]. In the same study [3], the authors emphasize that one of the study's limitations was the lack of analysis of the relationship between the dynamics of AGEs and clinical outcomes. Mou H. et al concluded that a positive result of IMA in patients with ACS is associated with an increased rate of MACE, but no statistically significant difference in the rate of cardiac death was found during the study [4]. Cui M. and co-authors claim that fDNA can be a valuable marker for diagnosing and predicting the severity of coronary artery lesions and risk stratification in ACS [5]. These data support the existing interest in new biomarkers that can be used to predict clinical outcomes in patients with NSTEMI-ACS.

The aim of the study.

To improve the prediction of the clinical course of NSTEMI-ACS by defining clinical and additional research methods, in particular IMA, fDNA, AGEs.

Object and research methods.

One hundred twenty-one patients who were hospitalized with a diagnosis of NSTEMI-ACS in the first 72

hours from the onset of an anginal attack and who gave written consent to participate in the study were included. Patients with moderate and severe anemia, severe chronic renal failure, and chronic diseases in exacerbation or decompensation were excluded. Patients were recruited in the cardiology departments for patients with myocardial infarction of the Communal non-profit enterprise "Clinical emergency medical care hospital" of the Dnipro City Council.

Clinical (collection of complaints and anamnesis, objective examination), laboratory (general clinical blood analysis, renal-hepatic complex, lipidogram, blood glucose, troponin T) and instrumental examinations were performed. Troponin T was measured by enzyme immunoassay, normal value <0.014 ng/ml. The glomerular filtration rate was calculated using the MDRD formula.

In addition to the standard clinical and biochemical examination upon admission to the hospital, the levels of end glycation products (AGEs) (ELISA method), ischemic albumin (IA) (spectroscopy method based on the ability of albumin to bind cobalt), and free DNA (fDNA) (ELISA method) were additionally determined.

All patients were treated according to the Ukrainian and European recommendations for treating NSTEMI-ACS.

Information on post-hospital events was collected during face-to-face visits, telephone visits and electronic patient cards. The average observation period is 41.5 [29.4; 49.7] months.

Characteristics of the group. The number of men (63 patients, 52%) and women (58 patients, 48%) was approximately the same. The average age of the patients was 68 [59;77] years. The main clinical characteristics of the studied group are shown in the **table**.

The general trend during the hospital stage was a decrease in all additional biomarkers: AGEs (**fig. 1**), IA (**fig. 2**), fDNA (**fig. 3**). In most patients, there was a decrease in additional biomarkers in the dynamics: AGEs decreased by 53%, IA – by 59%, fDNA – by 60%.

To avoid distorting the results depending on the influence of other factors, the indicators of each of the markers were analyzed depending on age and gender, the presence of concomitant diseases and conditions (hypertension, chronic heart failure, diabetes, smoking, atrial fibrillation, previous myocardial infarction), standard clinical and laboratory indicators. The analysis showed the absence of statistically significant dependence on the level of additional markers and the factors mentioned above ($p>0.05$).

Statistical analysis was performed using MS Excel, Statistica 6.0 (AGAR serial number 909E415822FA). After calculating the Shapiro-Wilk test, a non-parametric distribution was found for most parameters, so non-parametric tests were used to represent and calculate the reliability of differences between groups.

The median with the interquartile range (25th and 75th percentiles) was used to describe the quantitative parameters of the groups (Me [Q1;Q3]). The prevalence of the phenomenon in the groups was described as a percentage and the absolute number of patients (patients) and indicated in tables n (%). Non-parametric criteria were used for calculations (Mann-Whitney test, Wilcoxon T-test, Pearson's χ^2 test, including for arbitrary tables). ROC analysis was also performed by calculating AUC (area under the curve) and its confidence interval (CI), sensitivity and specificity of the test. An odds ratio (OR) was calculated to assess the probability of an event occurring. The results were considered statistically significant at $p < 0.05$ [6].

The research was carried out in compliance with the main provisions of the GSR (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (from 04.04.1997), the Helsinki Declaration of the World Medical Association on the Ethical Principles of Scientific Medical Research with Human Participation (1964-2013).

Research results and their discussion.

Use of AGEs for predicting post-hospital discharges.

According to the results of the ROC analysis (fig. 4), the dynamics of the AGEs level in the hospital stage is a highly sensitive method for predicting episodes of heart rhythm disturbances in the post-hospital stage (AUC=0.716 CI [0.574, 0.854]; $p=0.003$; sensitivity – 91.7%, specificity – 59%). The OR calculation showed that an increase in AGEs at the hospital stage increases the risk of arrhythmias after discharge by 15.5 times [2; 128.6].

The use of AI for predicting post-hospital discharges.

Figure 5 shows that the definition of IA during hospitalization provides information about the risk of developing MI in the post-hospital stage (AUC=0.654 CI [0.537, 0.791]; $p=0.018$; sensitivity – 92.3%, specificity – 57.8%). The level of IA ≥ 0.471 SV/ml at the beginning of hospitalization increases the chance of MI in the post-hospital period by 3.7 times [1.14; 11.72].

Use of fDNA to predict post-hospital outcomes.

As shown in fig. 6, fDNA dynamics in the hospital stage can be used to predict the development of MI in the post-hospital stage (AUC=0.677 CI [0.499, 0.898]; $p=0.037$; sensitivity – 87.5%, specificity – 93.3%). All cases of MI in the post-hospital period occurred in patients with fDNA dynamics $\leq 35\%$.

Conclusions.

1. An increase in the level of CPG at the hospital stage in patients with NSTEMI-ACS is associated with a de novo episode of heart

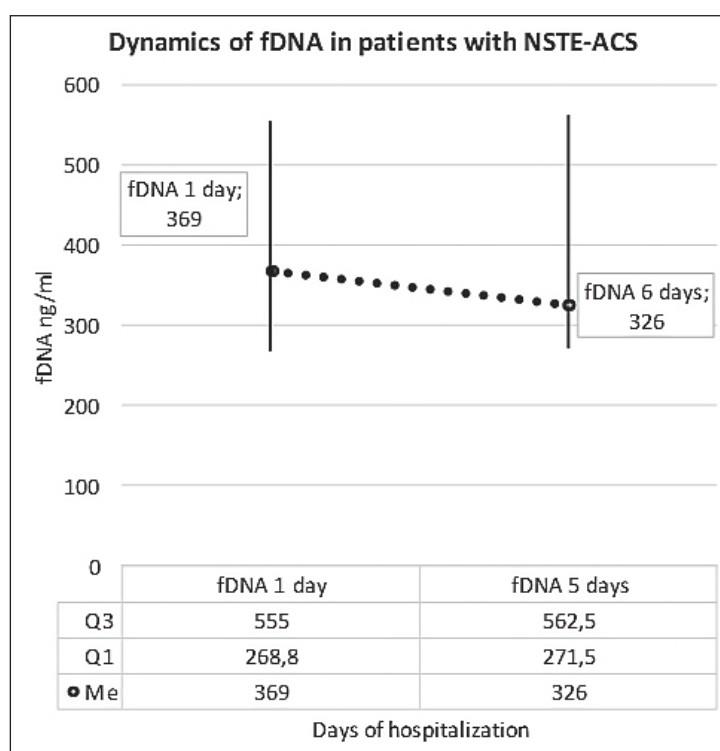


Figure 3 – Dynamics of aDNA during the hospital stage in patients with NSTEMI-ACS.

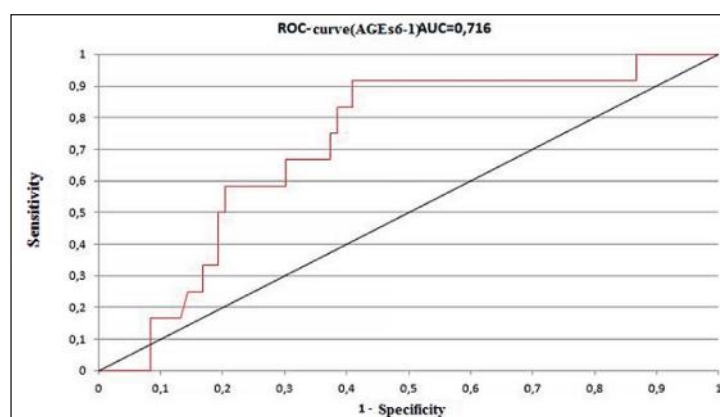


Figure 4 – Results of ROC-analysis to evaluate the significance of the increase in the level of AGEs in the dynamics at the hospital stage for predicting from de novo an episode of heart rhythm disturbance in the post-hospital period.

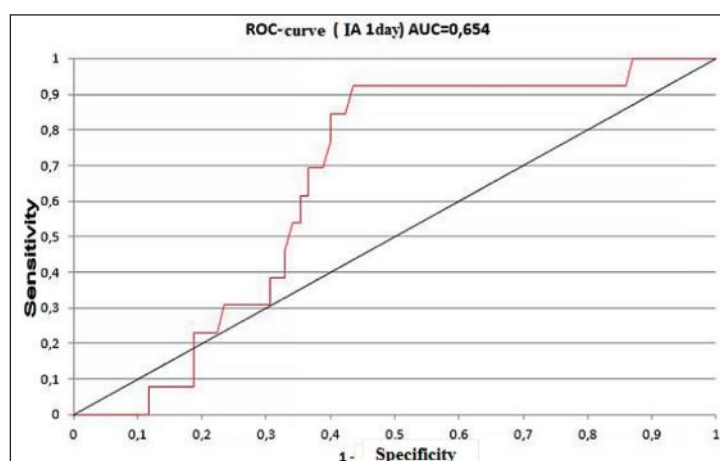


Figure 5 – Results of the ROC analysis to assess the significance of the level of IA on the 1st day of hospitalization for predicting the development of MI in the post-hospital period.

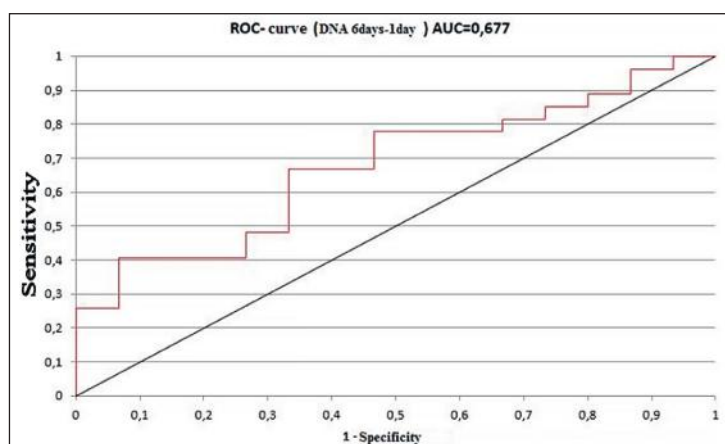


Figure 6 – Results of the ROC analysis to assess the significance of the increase in free DNA in the dynamics at the hospital stage for predicting the development of MI in the post-hospital period.

rhythm disturbance in the post-hospital period ($p=0.035$).

2. Determination of IA in patients with NSTEMI-ACS on the 1st day of hospitalization allows predicting the development of MI in the post-hospital period ($p=0.018$).

3. An increase in free DNA dynamics during the hospital stage in patients with NSTEMI-ACS is associated with the development of MI in the post-hospital period ($p=0.037$).

Prospects for further research.

The obtained results demonstrate that the study of the above-mentioned markers can provide additional information for predicting delayed outcomes in patients hospitalized with a diagnosis of NSTEMI-ACS.

DOI 10.29254/2077-4214-2023-2-169-307-314

УДК 616.127

Ханюков О. О., Щукіна О. С.

ПРОГНОЗУВАННЯ ВІДДАЛЕНИХ КЛІНІЧНИХ ВИХОДІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ДОДАТКОВИХ БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST

Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро, Україна)

shchukina.olena@gmail.com

Питання прогнозування віддалених виходів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом є відкритим. Метою нашого дослідження було покращення прогнозування постгоспітальних виходів у пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром без елевації ST (ГКСбеST), шляхом визначення кінцевих продуктів глікації (КПГ), ішемізованого альбуміну (ІА), вільної ДНК (вДНК). Було обстежено 121 пацієнта, які були госпіталізовані з ГКСбеST у перші 3 доби від початку ангінозного болю. Не було включено пацієнтів з декомпенсацією хронічних захворювань, анемією середнього та важкого ступеня, хронічною нирковою недостатністю важкого ступеня. Кількість чоловіків та жінок була приблизно однакова (63 пац. vs 58 пац.). Середній вік склав 68 [59;77] років. Пацієнтам було проведено стандартне обстеження (фізикальний огляд, лабораторні та інструментальні дослідження), а також додатково визначено ІМА, вДНК, КПГ на 1й день та на 6й день госпіталізації. Збір інформації щодо постгоспітальних клінічних подій проводився під час очних та телефонних візитів, а також за допомогою електронних медичних карток. Для статистичного аналізу результатів, окрім описової статистики, застосовувався ROC-аналіз з розрахунком AUC, її довірчого інтервалу, чутливості та специфічності тесту та відношення шансів. Результати вважались статистично значущими за $p<0,05$. Збільшення КПГ під час госпіталізації з приводу ГКСбеST може використовуватись для прогнозування виникнення де ново епізоду порушення ритму після госпіталізації. Визначення вДНК та ІА на госпітальному етапі може використовуватись для прогнозування ризику розвитку інфаркту міокарда у пацієнтів, які перенесли ГКСбеST. Визначення додаткових біохімічних маркерів (КПГ, ІА, вДНК) надає інформацію щодо відстрочених клінічних виходів у пацієнтів, які перенесли ГКСбеST.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, кінцеві продукти глікації, ішемізований альбумін, вільна ДНК, прогноз.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота є фрагментом НДР «Особливості структурно-функціональних змін серцево-судинної системи у хворих на артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця у поєднанні з коморбідними станами», № державної реєстрації 0117U004729.

Вступ.

Існує багато шкал, маркерів для прогнозування клінічних виходів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST (ГКСбеST), але вони мають обмеження або у тривалості прогнозу-

вання, або у доступності та простоті використання. Шкала GRACE, що використовується у пацієнтів з ГКСбеST, надає інформацію щодо летальності, загальної смертності та нефатального інфаркту міокарду протягом першого півріччя після епізоду ГКСбеST [1]. Такі маркери, як високочутливий С-реактивний протеїн, середньорегіональний про-аденомедулін, копептин у останніх рекомендаціях по веденню пацієнтів з ГКСбеST [2] не рекомендовані для рутинної практики. Коронароангіографія через ряд причин не може бути застосована у всіх пацієнтів з ГКСбеST, а такі методики, як МРТ в спеціальних режимах, IVUS,

КТ з підрахунком кількості кальцію не є широко поширеним. Тому існує потреба у пошуку більш простих та доступних патернів для стратифікації пацієнтів.

Ніі Qiu et al. у своєму дослідженні показали, що підвищення рівня КПГ у пацієнтів з інфарктом міокарду (ІМ) корелює з гострою коронарною ішемією та може використовуватись як маркер для прогнозування перебігу ІМ [3]. У тому ж дослідженні [3] автори наголошують, що одним з обмежень дослідження була відсутність аналізу взаємозв'язку між динамікою КПГ та клінічними виходами. Моу Н. та співавтори дійшли до висновку, що позитивний результат ІМА у пацієнтів з ГКС пов'язаний із збільшенням частоти MACE, але під час дослідження не було виявлено статистично значущої різниці в частоті серцевої смерті [4]. Сіу М. та співавтори стверджують, що вДНК може бути цінним маркером для діагностики та прогнозування тяжкості уражень коронарних артерій і стратифікації ризику при ГКС [5]. Ці дані підтверджують існуючий інтерес до нових біомаркерів, які можна використати з метою прогнозування клінічних виходів у пацієнтів з ГКСbeST.

Мета дослідження.

Покращити прогнозування клінічного перебігу ГКСbeST, шляхом визначення клінічних та додаткових методів дослідження, зокрема ІМА, вДНК, КПГ.

Об'єкт та методи дослідження.

Було включено 121 пацієнта, які були госпіталізовані з діагнозом ГКСbeST у перші 72 години від початку ангінозного нападу і надали письмову згоду на участь у дослідженні. Виключені пацієнти з анемією середнього та важкого ступеня, хронічною нирковою недостатністю важкого ступеню та хронічними захворюваннями у стадії загострення або декомпенсації. Набір пацієнтів виконувався у кардіологічних відділеннях для хворих на інфаркт міокарду Лікарні швидкої медичної допомоги (КНП «КЛШМД» ДМР, м. Дніпро).

Були виконані клінічні (збір скарг та анамнезу, об'єктивне обстеження), лабораторні (загальноклінічний аналіз крові, нирково-печінковий комплекс, ліпидограма, глюкоза крові, тропонін Т) та інструментальні обстеження. Тропонін Т вимірювався методом імуноферментного аналізу, нормальне значення <0,014 нг/мл. Швидкість клубочкової фільтрації розраховувалась за допомогою формули MDRD.

Крім стандартного клініко-біохімічного обстеження при надходженні до стаціонару додатково визначено рівні кінцевих продуктів глікації (КПГ) (метод ІФА), ішемізованого альбуміну (ІА) (метод спектроскопії за здатністю альбуміну зв'язувати кобальт), вільної ДНК (вДНК) (метод ІФА).

Усі пацієнти отримували лікування згідно Українських та Європейських рекомендацій з лікування ГКСbeST.

Таблиця – Характеристика досліджуваної групи

Характеристика	Показники
Анамнестичні дані	
Артеріальна гіпертензія, % пацієнтів	103 (85.5%)
Перенесений інфаркт міокарду, % пацієнтів	37 (30.7%)
Хронічна серцева недостатність, % пацієнтів	59 (49%)
ФП пароксизмальна, % пацієнтів	28 (23.2%)
ЦД II тип, % пацієнтів	25 (20.8%)
Стратифікація за шкалою GRACE	
GRACE, бали (Ме [Q1;Q3])	135 [110;158]
Високий ризик за GRACE (≥ 141 балів), пац. (%)	55 (45,7%)
Середній ризик за GRACE (109-140 балів), пац. (%)	36 (29,4%)
Низький ризик за GRACE (≤ 108 балів, пац. (%)	30 (24,9%)
Показники гемодинаміки	
САТ, мм рт.ст. (Ме [Q1;Q3])	140 [120;160]
ДАТ, мм рт.ст. (Ме [Q1;Q3])	80 [80;90]
ЧСС, уд./хв. (Ме [Q1;Q3])	78 [70;86]
ЕКГ-зміни	
Депресія сегмента ST, пац. (%)	86 (71.4%)
Інверсія зубця Т, пац. (%)	61 (50.6%)
Лабораторні показники	
Глюкоза, мм/л (Ме [Q1;Q3])	5.3 [4.4;6.2]
Креатинін, мм/л (Ме [Q1;Q3])	97,3 [86.4;110.2]
ШКФ, мл/хв./1,73 м2 (Ме [Q1;Q3])	63.9 [49.1;72.7]
Загальний холестерин, мм/л (Ме [Q1;Q3])	4,7 [3,9;6,1]
ЛПНЩ, мм/л (Ме [Q1;Q3])	2.6 [1.9; 3.5]

Збір інформації стосовно постгоспітальних подій проводився під час очних візитів, телефонних візитів та електронних карток пацієнта. Середній термін спостереження – 41,5 [29,4; 49,7] міс.

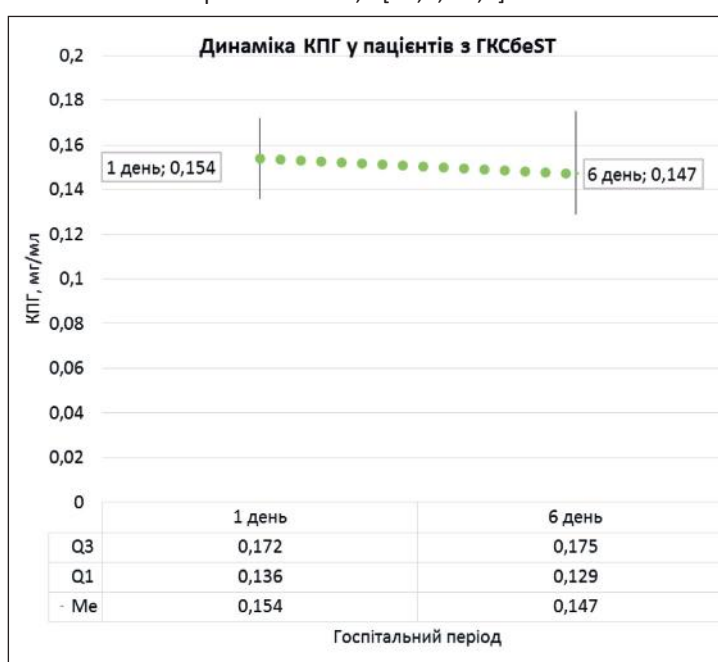


Рисунок 1 – Динаміка КПГ на госпітальному етапі у пацієнтів з ГКСbeST.



Рисунок 2 – Динаміка ІА на госпітальному етапі у пацієнтів з ГКСbeST.

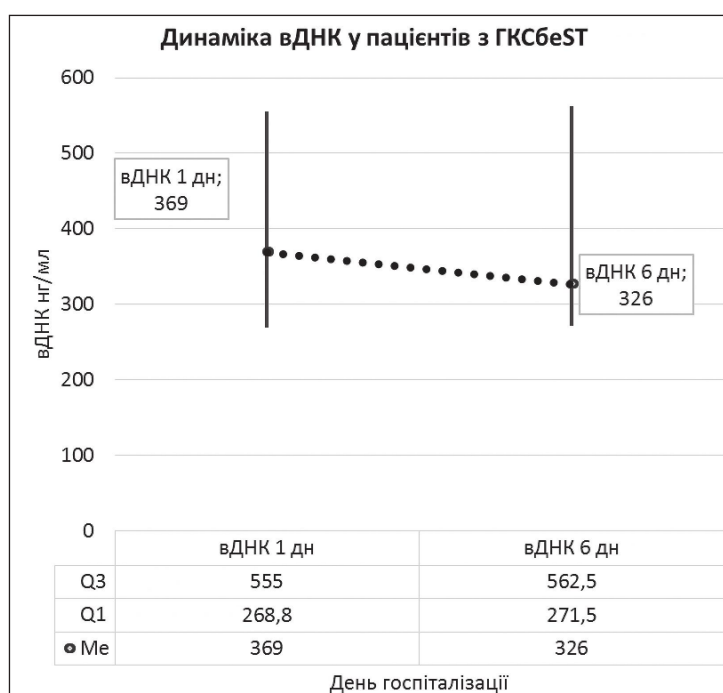


Рисунок 3 – Динаміка вДНК на госпітальному етапі у пацієнтів з ГКСbeST.

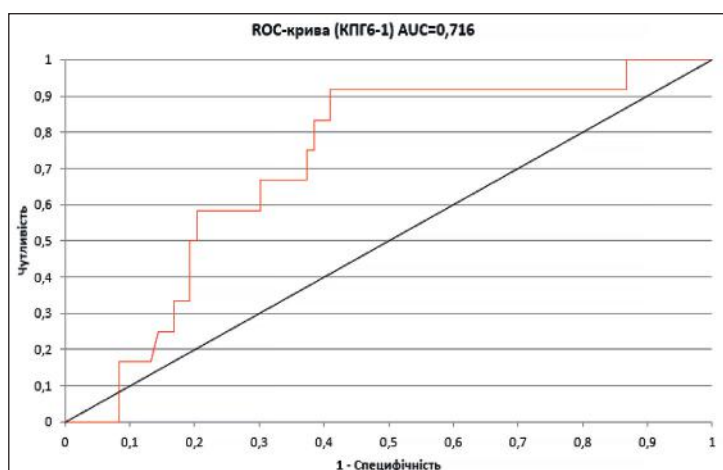


Рисунок 4 – Результати ROC-аналізу для оцінки значущості підвищення рівня КПГ в динаміці на госпітальному етапі для прогнозування з де novo епізоду порушення серцевого ритму у постгоспітальному періоді.

Характеристика групи. Кількість чоловіків (63 пац., 52%) та жінок (58 пац., 48%) була приблизно однакова. Середній вік пацієнтів склав 68 [59;77] років. Основні клінічні характеристики досліджуваної групи наведені у таблиці.

Загальною тенденцією під час госпітального етапу було зниження показників усіх додаткових біомаркерів: КПГ (рисунк 1), ІА (рисунк 2), вДНК (рисунк 3). У більшості пацієнтів відбулось зниження додаткових біомаркерів у динаміці: КПГ знизився у 53%, ІА – у 59%, вДНК – 60%.

Для уникнення викривлення результатів в залежності від впливу інших факторів було проаналізовано показники кожного з маркерів в залежності від віку та статі, наявності супутніх захворювань та станів (артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, цукровий діабет, куріння, фібриляція передсердь, перенесений у минулому інфаркт міокарда), стандартних клініко-лабораторних показників. Проведений аналіз показав відсутність статистично значущої залежності рівня додаткових маркерів та вище зазначених факторів ($p>0,05$).

Статистичний аналіз проводився за допомогою MS Excel, Statistica 6.0 (серійний номер AGAR 909E415822FA). Після розрахунку критерію Шапіро-Уїлка було виявлено непараметричний розподіл для більшості параметрів, тому для представлення та розрахунку достовірності відмінностей між групами використовувалися непараметричні критерії. Для опису кількісних параметрів груп використовувалася медіана із зазначенням міжквартильного діапазону (25 і 75 процентиль) (Me [Q1;Q3]). Поширеність явища в групах описувалася у відсотковому співвідношенні та абсолютною кількістю пацієнтів (пац.) та позначалась у таблицях n (%). Для розрахунків використовувались непараметричні критерії (критерій Манна-Уїтні, Т-критерій Уїлкоксона, критерій χ^2 Пірсона, у тому числі для довільних таблиць). Також було проведено ROC-аналіз з розрахунком AUC (площі під кривою) та її довірчого інтервалу (ДІ), чутливості та специфічності тесту. Для оцінки вірогідності настання події було розраховано відношення шансів (OR). Результати вважалися статистично значущими при $p<0,05$ [6].

Дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.).

Результати досліджень та їх обговорення.

Використання КПГ для прогнозування постгоспітальних виходів.

Згідно результатів ROC-аналізу (рисунк 4) динаміка рівня КПК на госпітальному етапі є високочутливим методом для прогнозування епізодів порушення серцевого ритму у постгоспітальному етапі ($AUC=0,716$ ДІ [0,574; 0,854]; $p=0,003$; чутливість – 91,7%, специфічність – 59%). Розрахунок OR продемонстрував, що наявність підвищення КПК на госпітальному етапі підвищує ризик виникнення аритмій після виписки у 15,5 разів [2; 128,6].

Використання ІА для прогнозування постгоспітальних виходів.

Рисунок 5 демонструє, що визначення ІА при госпіталізації надає інформацію стосовно ризику розвитку ІМ у постгоспітальному етапі ($AUC=0,654$ ДІ [0,537; 0,79]; $p=0,018$; чутливість – 92,3%, специфічність – 57,8%). Рівень $IA \geq 0,471$ УО/мл на початку госпіталізації підвищує шанс виникнення ІМ у постгоспітальному періоді у 3,7 разів [1,14; 11,72].

Використання вДНК для прогнозування постгоспітальних виходів.

Як демонструє **рисунк 6**, динаміка вДНК на госпітальному етапі може використовуватись для прогнозування розвитку ІМ у постгоспітальному етапі ($AUC=0,677$ ДІ [0,499; 0,898]; $p=0,037$; чутливість – 87,5%, специфічність – 93,3%). Усі випадки виникнення ІМ у постгоспітальному періоді відбулись у пацієнтів, яких динаміка вДНК $\leq 35\%$.

Висновки.

Підвищення рівня КПК на госпітальному етапі у пацієнтів з ГКСбеСТ асоціюється з де novo епізодом порушення серцевого ритму у постгоспітальному періоді ($p=0,035$).

Визначення ІА у пацієнтів з ГКСбеСТ у 1 день госпіталізації дозволяє прогнозувати розвиток ІМ у постгоспітальному періоді ($p=0,018$).

Підвищення вільної ДНК в динаміці на госпітальному етапі у пацієнтів з ГКСбеСТ асоціюється з розвитком ІМ у постгоспітальному періоді ($p=0,037$).

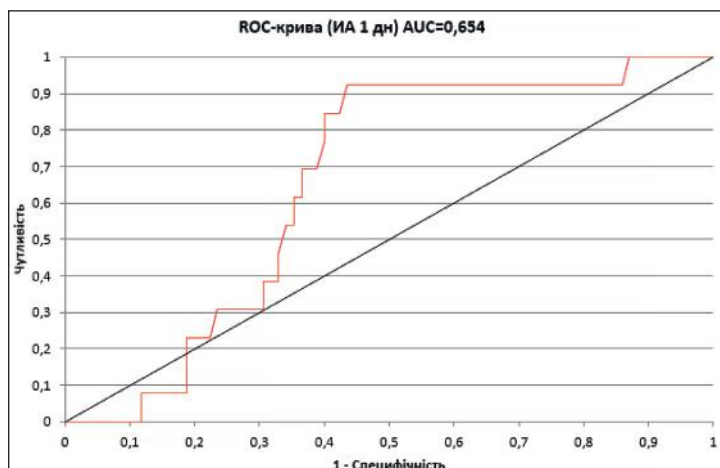


Рисунок 5 – Результати ROC-аналізу для оцінки значущості рівня ІА у 1 день госпіталізації для прогнозування розвитку ІМ у постгоспітальному періоді.

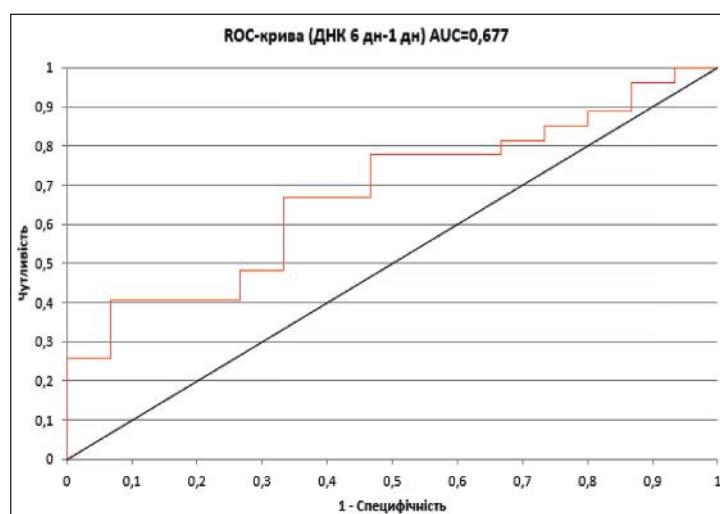


Рисунок 6 – Результати ROC-аналізу для оцінки значущості підвищення вільної ДНК в динаміці на госпітальному етапі для прогнозування розвитку ІМ у постгоспітальному періоді.

Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати демонструють, що вивчення вищенаведених маркерів може надати додаткову інформацію для прогнозування відстрочених виходів у пацієнтів, які госпіталізуються з діагнозом ГКСбеСТ.

References / Література

1. Sofidis G, Otountzidis N, Stalikas N, Karagiannidis E, Papazoglou AS, Moysidis DV, et al. Association of GRACE Risk Score with Coronary Artery Disease Complexity in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 May 20;10(10):2210.
2. European Society of Cardiology. Acute Coronary Syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segm [Internet]. ESC: Escardio.org; 2015. Available from: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-Coronary-Syndromes-ACS-in-patients-presenting-without-persistent-ST-segm>.
3. Qiu H, Li WP, Shen XH, Guo XY, Hua B, Li HW. Dynamic fluctuations of advanced glycation end products and its C-terminal truncated receptor level in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction and undergoing diabetes or not. *Medicine*. 2018 Jul;97(30):e11278.
4. Mou H, Shao J, Zhang J, Yang J, Yu S, Wang H. Ischemia-modified Albumin to Evaluate Short-term Prognostic of Patients with Acute Coronary Syndrome. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2021 Jul 1;31(07):841-5.
5. Cui M, Fan M, Jing R, Wang H, Qin J, Sheng H, et al. Cell-Free Circulating DNA: A New Biomarker for the Acute Coronary Syndrome. *Cardiology*. 2013;124(2):76-84.
6. Antononov MY. Mathematical processing and analysis of biomedical data. Kyiv: Medinform; 2017. 578 p.

ПРОГНОЗУВАННЯ ВІДДАЛЕНИХ КЛІНІЧНИХ ВИХОДІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ДОДАТКОВИХ БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST

Ханюков О. О., Щукіна О. С.

Резюме. Вступ. Пошук способів прогнозування клінічних виходів у пацієнтів з ГКСбеСТ залишається актуальним питанням. Мета дослідження. Покращити прогнозування клінічного перебігу ГКСбеСТ, шляхом вивчення клінічних та додаткових методів дослідження, зокрема ІМА, вДНК, КПК. Об'єкт і методи. У 121

пацієнта з діагнозом гострий коронарний синдром без елевачії сегмента ST (ГКСбеST) було зібрано скарги, анамнез та обстежено згідно стандартних методик (лабораторні та інструментальні дослідження), а також додатково визначено такі біомаркери як кінцеві продукти глікації (КПГ), ішемізований альбумін (ІА), вільну ДНК (вДНК) на початку (1й день) та на 6й день госпіталізації. Критеріями включення були наявність з ГКС без елевачії сегмента ST з типовим ангінозним епізодом, дестабілізацією стану не більше 72 годин; відсутність хронічних захворювань в стадії загострення і декомпенсації; відсутність хронічної застійної серцевої недостатності; згода пацієнта на участь в дослідженні. Критеріями виключення були анемія середнього і важкого ступеня та наявність в анамнезі хронічної ниркової недостатності (4-5 стадій). Усі пацієнти отримували лікування згідно Українських та Європейських рекомендацій з лікування ГКСбеST. У подальшому було виконано збір даних щодо клінічних виходів у досліджуваній групі (середній термін спостереження 3,5 роки) та статистичний аналіз (описова статистика, ROC-аналіз, відношення шансів) отриманих даних. *Результати та висновки.* Дослідження продемонструвало можливість використання рівня ІА на момент госпіталізації, а також динаміки вДНК та КПГ, для довгострокового прогнозування несприятливих клінічних виходів (інфаркт міокарда та порушення серцевого ритму) у пацієнтів, які перенесли ГКСбеST. Так рівень ІА $\geq$ 0,471 УО/мл на початку госпіталізації у 3,7 разів [1,14; 11,72] підвищує шанс настання ІМ у постіндексному періоді, а підвищення КПГ на госпітальному етапі підвищує ризик виникнення аритмій після виписки у 15,5 разів [2; 128,6].

Ключові слова: гострий коронарний синдром, кінцеві продукти глікації, ішемізований альбумін, вільна ДНК, прогноз.

PREDICTION OF LONG-TERM CLINICAL OUTCOME USING ADDITIONAL BIOCHEMICAL MARKERS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST-SEGMENT ELEVATION

Khaniukov O. O., Shchukina O. S.

Abstract. *Introduction.* The search for ways to predict clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome (ACS) without ST segment elevation remains an urgent issue. The *aim* of the study is to improve the prediction of the clinical course of ACS without ST segment elevation by studying clinical and additional research methods, in particular ischemia-modified albumin (IMA), free DNA (fDNA), advanced glycation end products (AGEs). *Materials and methods.* Data of 121 patients with a diagnosis of ACS without ST segment elevation was collected by complaints, anamnesis were collected and examined according to standard methods (laboratory and instrumental studies). Also such additional biomarkers as AGEs, IMA, fDNA were determined at the beginning (1st day) and on the 6th day of hospitalization. The inclusion criteria were 1) the presence of ACS without ST segment elevation with a typical anginal episode; 2) destabilization of the patient's condition less than in 72 hours; 3) absence of chronic diseases in the stage of exacerbation and decompensation; 4) absence of chronic congestive heart failure; 5) patient's consent to participate in the study. Exclusion criteria were moderate and severe anemia and a history of chronic renal failure (IV-V stages). All patients were treated according to the Ukrainian and European recommendations for the treatment of ACS without ST segment elevation. Subsequently, data collection was performed on clinical outcomes in the study group (average follow-up period 3.5 years) and statistical analysis (descriptive statistics, ROC analysis, odds ratio) of the obtained data. *Results and conclusions.* The study demonstrated the possibility of using the level of IMA at the time of hospitalization, as well as the dynamics of fDNA and AGEs, for long-term prediction of adverse clinical outcomes (myocardial infarction and heart rhythm disturbances) in patients who underwent ACS without ST segment elevation. Thus, the level of IMA $\geq$ 0.471 IU/ml at the beginning of hospitalization is 3.7 times [1.14; 11.72] increases the chance of MI in the post-index period, and an increase in AGEs during the hospital stage increases the risk of arrhythmias after discharge by 15.5 times [2; 128.6].

Key words: acute coronary syndrome, advanced glycation end products, ischemic albumin, free DNA, prognosis.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Khaniukov O. O.: [0000-0003-4146-0110](https://orcid.org/0000-0003-4146-0110) ^{ABCDEF}

Shchukina O. S.: [0000-0002-9543-1545](https://orcid.org/0000-0002-9543-1545) ^{ABCD}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Shchukina Olena Serhiyivna / Щукіна Олена Сергіївна

Dnipro State Medical University / Дніпровський державний медичний університет

Ukraine 49044, Dnipro, 9 Volodymyr Vernadskiy str. / Адреса: Україна, 49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського 9

Tel.: +380663830251 / Тел.: +380663830251

E-mail: shchukina.olena@gmail.com

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статистичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 21.03.2023 / Стаття надійшла 21.03.2023 року
Accepted 02.05.2023 / Стаття прийнята до друку 02.05.2023 року