

Streszczenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego pozostają główną przyczyną zgonów w krajach wysoko rozwiniętych, a istotną ich część stanowią ostre zespoły wieńcowe (OZW). Ich leczenie opiera się na działaniach inwazyjnych, farmakoterapii i szeroko pojętej modyfikacji stylu życia, w tym wieloetapowej rehabilitacji kardiologicznej. Każdy z etapów podlega ocenie efektów, które udało się uzyskać, wśród których oceniany jest wpływ na już znane i nowe czynniki ryzyka progresji miażdżycy, a więc rozwoju choroby. Znane, to klasyczne czynniki ryzyka, jednym z nowych natomiast jest proteomika, której dynamiczny rozwój wydaje się stwarzać nowe możliwości oceny procesów zapalnych, progresji miażdżycy oraz odpowiedzi na leczenie. Techniki proteomiczne, umożliwiające jednoczesny pomiar tysięcy białek, pozwalają identyfikować nowe biomarkery oraz ścieżki patofizjologiczne istotne w przebiegu OZW.

1. Cel pracy

Celem pracy była ocena wpływu pełnego cyklu II etapu Kompleksowej Rehabilitacji Kardiologicznej (KRK), połączonej z intensywną edukacją prozdrowotną, u pacjentów po OZW na: klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy, nieklasyczne czynniki ryzyka oceniane na podstawie zmian w proteomie oraz jakość życia.

2. Materiał i metoda

Do badania włączono 78 chorych hospitalizowanych w Klinice Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM) Mazowieckiego Szpitala Bródnowskiego w Warszawie w latach 2019–2023. Protokół badania składał się z dwóch faz (1 i 2). Faza 1. obejmowała ankietę własną, w której zbierano podstawowe informacje na temat pacjenta oraz pobrano krew dla sprawdzenia klasycznych czynników ryzyka progresji miażdżycy: lipidogram, glikemia i zmierzono spoczynkowe ciśnienie tętnicze i BMI. Następnie przeprowadzono test wysiłkowy na bieżni według protokołu Bruce'a. Dla oceny jakości życia posłużono się kwestionariuszem WHOQOL-BREF. Następnie wszyscy pacjenci byli zaproszeni do uczestnictwa w II etapie KRK. Pacjenci samodzielnie podejmowali decyzję o uczestnictwie lub jego braku w II etapie KRK. W grupie rehabilitowanej faza 2. badania była przeprowadzona po zakończeniu II etapu KRK, a w grupie nierehabilitowanej w trakcie wizyty kontrolnej po 8 tygodniach od wystąpienia OZW. W trakcie fazy 2. badań powtórzono badania krwi w celu oznaczenia lipidogramu

i glikemii, zmierzono pacjentom spoczynkowe ciśnienie tętnicze oraz wyliczono BMI. Ponownie przeprowadzono test wysiłkowy na bieżni oraz przeprowadzono kwestionariusz WHOQOL-BREF. Dla sprawdzenia nieklasycznych czynników ryzyka progresji miażdżycy w podgrupie objętej badaniem proteomiki w obu fazach badania dodatkowo pobrano po 10 ml krwi żyłnej.

Grupę badaną (grupę rehabilitowaną) stanowiły 63 osoby, które zgłosiły chęć wzięcia udziału w pełnym cyklu rehabilitacji II etapu. Grupę kontrolną (grupę nierehabilitowaną) natomiast stanowiło 15 osób, które nie chciały wziąć udziału w II etapie KRK.

Do badań proteomicznych zakwalifikowano 20 mężczyzn po wystąpieniu OZW (grupa badana) oraz 10 mężczyzn bez chorób układu sercowo-naczyniowego (grupa kontrolna). W kolejnym kroku wyodrębniono grupę 15 pacjentów, którzy odbyli pełną rehabilitację II etapu (grupa badana rehabilitowana) i grupę 5 pacjentów, którzy nie wyrazili chęci wzięcia udziału w rehabilitacji (grupa badana nierehabilitowana).

Analizy statystyczne przeprowadzono z wykorzystaniem programów STATISTICA 13 (StatSoft, Polska) oraz GraphPad Prism 7 (GraphPad, USA). Rozkład zmiennych oceniano testem Shapiro–Wilka. W zależności od rozkładu danych stosowano test t-Studenta, test U Manna–Whitneya, test Wilcozona oraz test χ^2 . Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$.

Projekt badawczy uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy WUM – KB/174/2019 r.

3. Wyniki

W obu grupach (rehabilitowanej i nierehabilitowanej) średnia wydolność uległa istotnej poprawie po zakończeniu II etapu KRK (faza 2. badania) w porównaniu do fazy szpitalnej (faza 1. badania). W grupie rehabilitowanej wartości METs wzrosły z 7,0 [7,0 – 7,2] do 10,2 [7,0 – 10,2] ($p < 0,001$), natomiast w grupie nierehabilitowanej z 7,0 [5,7 – 8,1] do 7,1 [6,7 – 10,0] ($p < 0,001$). W grupie rehabilitowanej odnotowano istotne zmniejszenie wartości BMI ($28,42 \pm 4,06$ vs. $28,13 \pm 3,90$; $p < 0,001$), podczas gdy w grupie nierehabilitowanej nie stwierdzono istotnych zmian. W obu grupach nie wykazano istotnych zmian wartości ciśnienia tętniczego, stężenia cholesterolu HDL ani glukozy. Stężenie trójglicerydów uległo obniżeniu w obu grupach, jednak istotność statystyczną osiągnęło jedynie w grupie nierehabilitowanej (147 ± 72 vs. 108 ± 60 ; $p = 0,01$). Stężenie cholesterolu LDL istotnie zmniejszyło się w obu grupach: w grupie rehabilitowanej z 118 [77 – 148] do 66 [53 – 83] ($p < 0,001$), a w grupie nierehabilitowanej z 120 ± 27 do 79 ± 24 ($p < 0,001$). Nie stwierdzono istotnych różnic

między grupami w zakresie analizowanych parametrów zarówno w fazie 1., jak i w fazie 2. badania.

Analiza oceny jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza WHOQOL-BREF wykazała, że grupa rehabilitowana w badaniu w fazie 1., czyli przed rehabilitacją, była w ocenie punktowej gorsza od nierehabilitowanej w zakresie wszystkich badanych zmiennych. W zakresie jakości życia (pytanie 1) (3 [3 - 4] vs. 4 [4 - 4]; $p = 0,02$), domeny somatycznej ($13,40 \pm 2,34$ vs. $15,60 \pm 2,82$; $p = 0,01$), psychologicznej ($15,18 \pm 2,53$ vs. $17,53 \pm 2,00$; $p < 0,001$) i środowiskowej ($15,11 \pm 2,43$ vs. $16,33 \pm 1,95$; $p = 0,05$), ta wyjściowa różnica między grupami była nawet istotna statystycznie. W badaniu w fazie 2. (po KRK) sytuacja natomiast uległa pewnemu odwróceniu. Jakkolwiek nie uzyskano istotności statystycznej pomiędzy obydwoma grupami w wartościach liczbowych w ocenie po 6-8 tygodniach, to nastąpiła istotna statystycznie poprawa w zakresie jakości życia (3 [3 - 4] vs. 4 [4 - 4]; $p < 0,001$), zadowolenia ze stanu zdrowia (3 [2 - 4] vs. 3 [3 - 4]; $p < 0,001$), domeny psychologicznej ($15,00 \pm 2,51$ vs. $15,56 \pm 2,30$; $p = 0,03$) i środowiskowej ($15,05 \pm 2,47$ vs. $15,60 \pm 2,37$; $p = 0,04$) w grupie biorącej udział w rehabilitacji, podczas, gdy w grupie nierehabilitowanej poprawa nastąpiła jedynie w zakresie zadowolenia ze swojego stanu zdrowia i w domenie socjalnej i była ona nieistotna statystycznie. W zakresie pozostałych ocenianych parametrów w grupie nierehabilitowanej doszło nawet do pogorszenia (niższe wartości liczbowe niż w badaniu w fazie 1).

Do analizy proteomicznej wzięto 4702 białka. W grupie badanej, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono istotne różnice w obfitości 19 białek ($\log_2FC \neq 0$; $p < 0,05$). Obfitość 12 białek: składnika dopełniacza C2, składnika dopełniacza C3, składnika dopełniacza C5, składnika dopełniacza C6, łańcucha α składnika dopełniacza C8, składnika dopełniacza C9, haptoglobiny, apolipoproteiny(a), $\alpha 1$ -antytrypsyny, $\alpha 1$ -antychymotrypsyny, inhibitora C1 proteaz osocza oraz transtyretyny, była istotnie wyższa w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną ($\log_2FC > 0$; $p < 0,05$), natomiast obfitość 7 białek: $\alpha 2$ -HS-glikoproteiny (fetuiny A), apolipoproteiny A1, apolipoproteiny A4, apolipoproteiny C3, apolipoproteiny E, podjednostki C składnika C1q dopełniacza oraz podjednostki B kalcyneuryny typu 1, była istotnie niższa ($\log_2FC < 0$; $p < 0,05$). Po zakończeniu II etapu rehabilitacji kardiologicznej w grupie rehabilitowanej istotnym zmianom uległa obfitość 33 białek, z czego obfitość 8 białek: enzymu aktywującego β -alaninę, apolipoproteiny A1, apolipoproteiny C3, podjednostki

C składnika C1q dopełniacza, rybonukleazy 3, regionu stałego 2 łańcucha λ immunoglobuliny, integryny $\alpha 9$ oraz białka wiążącego RNA z palcem cynkowym, istotnie wzrosła ($\log_2FC > 0$; $p < 0,05$), a 25 białek: afaminy, składowej P amyloidu surowicy, apolipoproteiny B-100, apolipoproteiny M, podjednostki C1s dopełniacza, składnika dopełniacza C6, łańcucha α składnika dopełniacza C8, składnika dopełniacza C9, białka CEP250 związanego z centrosomem, czynnika H dopełniacza, czynnika I dopełniacza, klusteryny, ceruloplazminy, fibronektyny, białka wiążącego witaminę D, haptoglobiny, białka związanego z haptoglobiną, regionu zmiennego 3-23 łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, $\alpha 2$ -glikoproteiny bogatej w leucynę, $\alpha 1$ -kwaśnej glikoproteiny 1, $\alpha 1$ -kwaśnej glikoproteiny 2, paraoksonazy 1/aryloesterazy surowicy, zależnego od witaminy K białka S, $\alpha 1$ -antychymotrypsyny oraz UDP-glukuronozylotransferazy 1-1, istotnie się zmniejszyła ($\log_2FC < 0$; $p < 0,05$). W grupie nierehabilitowanej istotne zmiany dotyczyły 8 białek, w tym obfitość 5 białek: podjednostki B składnika C1q dopełniacza, regionu stałego 7 łańcucha λ immunoglobuliny, czynnika wymiany nukleotydów guaninowych Rho 38, regionu stałego $\gamma 4$ łańcucha ciężkiego immunoglobuliny oraz gelsoliny, istotnie wzrosła ($\log_2FC > 0$; $p < 0,05$), natomiast obfitość 3 białek: regionu stałego α łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, zależnego od witaminy K białka S oraz apolipoproteiny A1, istotnie się zmniejszyła ($\log_2FC < 0$; $p < 0,05$).

4. Wnioski

- 1) Klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy u pacjentów po OZW poddanych kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej i intensywnej edukacji prozdrowotnej nie uległy istotnej zmianie w okresie 8 tygodni po OZW, w porównaniu do osób nierehabilitowanych.
- 2) Kompleksowa rehabilitacja kardiologiczna oceniana na podstawie kwestionariusza WHOQOL-BREF wiązała się z poprawą jakości życia, zwłaszcza w domenie somatycznej, psychologicznej i środowiskowej.
- 3) Wystąpienie ostrego zespołu wieńcowego wiązało się z istotnymi zmianami w profilu proteomicznym surowicy, obejmującymi głównie białka związane z odpowiedzią zapalną, układem dopełniacza oraz metabolizmem lipidów, co odzwierciedla aktywację procesów patofizjologicznych towarzyszących uszkodzeniu mięśnia sercowego.

- 4) Udział w II etapie rehabilitacji kardiologicznej był związany ze zmianami obfitości wybranych białek, mogących odzwierciedlać modulację procesów zapalnych i metabolicznych w okresie rekonwalescencji.