



UNIWERSYTET  
MEDYCZNY  
W ŁODZI

**Klinika Kardiologii  
Katedra Kardiologii, Kardiologii i Chorób Naczyń**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych**

**Ocena wybranych wskaźników zapalnych u chorych  
ze zwyrodnieniowym zwężeniem zastawki aortalnej**

**Lek. Sebastian Sobczak**

**Promotor**

**Prof. dr hab. med. Małgorzata Lelonek FESC**

**Łódź 2017**

## **Streszczenie**

Zwężenie zastawki aortalnej (AS) jest jedną z najczęstszych nabytych wad zastawkowych serca w krajach Europy i Ameryki Północnej, której częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem. W związku z systematycznym wydłużaniem średniej długości życia i starzeniem się społeczeństw krajów rozwiniętych, prognozuje się wzrost przypadków diagnozowanej AS.

Ze względu na potrzebę oceny rokowania tej grupy chorych, zwłaszcza długoterminowego, celowe jest poszukiwanie nowych czynników prognostycznych w zwyrodnieniowej AS. Z uwagi na postulowany udział procesów zapalnych w patogenezie zwyrodnieniowej AS oraz wykazaną w dotychczasowych doniesieniach wartość prognostyczną w chorobach układu krążenia biomarkerów odzwierciedlających proces zapalny (Il-6, białko sST2 oraz RDW), uznałem za celowe przeprowadzenie badania oceniającego znaczenie prognostyczne tych biomarkerów w grupie pacjentów z ciężką zwyrodnieniową AS i LVEF  $\geq$  45%.

## **Material i metodyka**

Do badania włączono kolejnych 92 pacjentów z rozpoznaną ciężką zwyrodnieniową AS (średni wiek 70,33 +/- 10,62; 50% mężczyzn) z LVEF  $\geq$  45%, hospitalizowanych planowo w Klinice Kardiologii Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Kryteria włączenia były następujące: potwierdzona w badaniu echokardiograficznym ciężka zwyrodnieniowa AS, stabilny obraz kliniczny w ciągu ostatnich 4 tygodni i frakcja wyrzutowa lewej komory  $\geq$  45%. Natomiast kryteria wyłączenia obejmowały: ostry zespół wieńcowy, ostrą niewydolność serca, współistniejącą istotną wadę innej zastawki, choroby autoimmunologiczne, choroby infekcyjne, choroby nowotworowe oraz niedokrwistość stopnia umiarkowanego i ciężkiego (HGB < 10 g/dl).

Analizowano łącznie 40 zmiennych, w tym parametry kliniczne (wiek, płeć, klasę czynnościową wg NYHA, wskaźnik masy ciała, ciśnienie tętnicze krwi, obciążenia innymi chorobami współistniejącymi), wyniki podstawowych badań laboratoryjnych (kreatynina, glukoza i lipidogram, morfologia krwi w tym RDW oraz wybrane biomarkery - NT-proBNP, hs-CRP), parametry z 12-odprowadzeniowego spoczynkowego EKG oraz wyniki echokardiografii.

Dodatkowo z próbek krwi pobranych od chorego w dniu przyjęcia do kliniki oznaczano: 1) stężenie Il-6 w surowicy krwi przy pomocy ilościowego testu ELISA (Thermo Scientific; USA), 2) stężenie białka sST2 w surowicy krwi za pomocą ilościowego testu ST2 ELISA (Medical and Biological Laboratories; Japan).

Po dwóch latach od hospitalizacji za pomocą kontaktu telefonicznego zebrano informacje o wystąpieniu zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, który był **pierwszorzędownym punktem końcowym**. W celu określenia czynników ryzyka wystąpienia pierwszorzędownego punktu końcowego i oceny przydatności poszczególnych biomarkerów przeprowadzono jedno- i wieloczynnikową analizę metodą regresji logistycznej krokowej postępującej. Z krzywych ROC zbudowano testy prognostyczne dla zmiennych istotnie różnicujących badane grupy a następnie wyznaczono krzywe Kaplana–Meiera dla pierwszorzędownego punktu końcowego dla istotnego biomarkera. Przeprowadzono następujące analizy:

- wg zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych
- wg mediany stężenia Il-6
- pomiędzy zmiennymi klinicznymi, laboratoryjnymi i echokardiograficznymi a RDW.

## Wyniki

Chorzy, którzy zmarli stanowili 25% (n = 23 pacjentów) badanej populacji. W trakcie obserwacji zmarło 15 z 79 pacjentów (19%) poddanych SAVR, 2 z 6 pacjentów (33,33%) leczonych metodą TAVI oraz 6 z 7 pacjentów (85,71%) leczonych zachowawczo.

Populacja, która zmarła charakteryzowała się: starszym wiekiem, wyższymi wartościami Il-6, NT-proBNP, kreatyniny i RDW oraz niższymi wartościami hemoglobiny. W przeprowadzonej analizie wieloczynnikowej z użyciem modelu regresji logistycznej krokowej postępującej **niezależnymi zmiennymi związanymi z wystąpieniem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w obserwacji dwuletniej** były: **wiek, NT-proBNP i RDW**. Model poprawnie klasyfikuje 96,9% pacjentów bez zgonu oraz 40,7% pacjentów ze zgonem, łączny odsetek poprawnych klasyfikacji wynosi 84,7%. Zmienną, która w największym stopniu zwiększała ryzyko wystąpienia punktu końcowego było RDW. Wzrost RDW o jednostkę powodował zwiększenie ryzyka wystąpienia punktu końcowego aż o 56,3% (OR=1,563; 95%CI 1,037-2,357; p=0,033). Z krzywych ROC wyznaczono progi odcięcia dla zmiennych niezależnych: wiek  $\geq 72,5$  lat, NT-proBNP  $\geq 1661$ , 50 pg/ml, RDW  $\geq 14,35\%$ .

Dla określenia prawdopodobieństwa wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego w obserwacji dwuletniej, wyznaczono krzywą przeżycia Kaplana-Meiera w grupach według wyznaczonego punktu odcięcia RDW uzyskanego z krzywej ROC (14,35%). Prawdopodobieństwo nie wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego istotnie różni się między grupami (p=0,006). Przeżywalność w trakcie obserwacji w grupie z RDW  $\geq 14,35\%$  wynosi jedynie 44,4%, podczas gdy w grupie z RDW  $< 14,35\%$  wynosi 84,7%.

Dla oceny stopnia związku między RDW a pozostałymi zmiennymi obliczono współczynnik korelacji Spearmana. **RDW wykazywał pozytywną korelację ze zmiennymi procesu zapalnego: Il-6, hsCRP oraz odsetkiem neutrofilii.**

## **Wnioski**

1. W grupie badanych biomarkerów zapalnych (Il-6, sST2, RDW), jedynie wskaźnik RDW okazał się niezależną zmienną prognostyczną dla wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów z ciężkim zwyrodnieniowym zwężeniem zastawki aortalnej i LVEF  $\geq$  45% w okresie dwuletniej obserwacji.
2. W obserwacji dwuletniej śmiertelność w grupie pacjentów z ciężkim zwyrodnieniowym zwężeniem zastawki aortalnej i LVEF  $\geq$  45% niezależnie od metody leczenia wynosiła 25%. Najlepsze rokowanie miała grupa leczona SAVR, następnie TAVI, z najgorszym rokowaniem w grupie leczonej zachowawczo.
3. Niezależnymi czynnikami prognostycznymi w dwuletniej obserwacji dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w badanej populacji oprócz RDW były wiek pacjentów i NT-proBNP.

## **Abstract**

Aortic stenosis (AS) is one of the most common acquired valvular heart diseases in the countries of Europe and North America. The incidence of AS increases with age. Due to the continuous extension of life expectancy and population ageing in developed countries, the number of diagnosed cases of AS is expected to increase.

Due to the need to assess the prognosis for this group of patients, especially in the long-term, it is appropriate to search for new prognostic factors in degenerative AS. Because of the postulated influence of inflammatory processes in the pathogenesis of degenerative AS and because of the prognostic value of cardiovascular disease biomarkers reflecting inflammation (IL-6, sST2 protein and RDW) that was shown in previous reports, I found it useful to conduct a study evaluating the prognostic significance of these biomarkers in a group of patients with severe degenerative AS and LVEF  $\geq$  45%.

## **Materials and methods**

The analysis included 92 consecutive patients diagnosed with severe degenerative AS (mean age 70.33 +/- 10.62; 50% men) with LVEF  $\geq$  45%, hospitalized in the Department of Cardiology, Medical University of Lodz. The inclusion criteria were as follows: severe degenerative AS confirmed by echocardiography, stable symptoms in the last four weeks and left ventricular ejection fraction  $\geq$  45%. The exclusion criteria were: acute coronary syndrome, acute heart failure, concomitant significant disease of another valve, autoimmune diseases, infectious diseases, tumor diseases, moderate and severe anemia (HGB < 10 g/dl).

I have analyzed 40 variables, including clinical parameters (including age, sex, NYHA functional class, body mass index, blood pressure, burden of other comorbidities), results of basic laboratory tests (creatinine, glucose and lipids, blood count including RDW and selected biomarkers, including NT-proBNP, hs-CRP), parameters of 12-lead resting ECG and echocardiography results.

Furthermore, from the blood samples taken from the patient on the day of admission to hospital the following were measured: 1) serum concentration of IL-6 measured by a quantitative ELISA assay (Thermo Scientific, USA), 2) serum concentration of sST2 protein measured by a quantitative assay ST2 ELISA (Medical and Biological Laboratories, Japan),

Two years after hospitalization of the patients, I made several telephone calls to collect the information about their deaths from cardiovascular causes, which was the primary endpoint of my analysis. In order to determine the risk factors for the primary endpoint and to assess the usefulness of biomarkers, one- and multivariate stepwise analysis of logistic regression was performed. Using ROC curves, predictive tests for variables significantly differentiating the studied groups were built, and then the Kaplan-Meier curves for the primary endpoint for the significant biomarker were drawn.

The following analyses were performed:

- according to death from cardiovascular cause
- according to median concentrations of IL-6
- between clinical, laboratory and echocardiographic variables and the RDW level

## **Results**

Patients who died represented 25% (n = 23 patients) of the entire study population. During the follow-up, 15 of 79 patients (19%) treated with SAVR, 2 of 6 patients (33.33%) treated with TAVI and 6 of 7 patients (85.71%) patients treated conservatively died.

The population, that died was characterized by: older age, higher values of IL-6, NT-proBNP, creatinine, RDW and lower hemoglobin values. In the multivariate analysis, **independent variables associated with death from cardiovascular causes in the two-year follow-up were: age, NT-proBNP and RDW.** The model correctly classified 96.9% of patients without death and 40.7% of patients with death, the total percentage of correct

classification being 84.7%. The variable that increased the risk of the endpoint to the highest degree, was RDW. The increase of RDW by one unit increased the risk of an endpoint by as much as 56.3% (OR = 1.563, 95% CI 1,037-2,357; p = 0.033). Using ROC curves cut-off thresholds were determined for independent variables: age  $\geq 72.50$  years of age, NT-proBNP  $\geq 1661.50$  pg/ml and RDW  $\geq 14.35\%$ .

To determine the occurrence probability for the primary endpoint at two-year follow-up, survival curves were determined, using the Kaplan-Meier method, in the groups divided by the RDW cut-off point obtained from the ROC curve (14.35%). The probability of non-occurrence of the primary endpoint was significantly different between the groups (p = 0.006). The survival rate during the observation in the group with RDW  $\geq 14.35\%$  was only 44.4%, while in the group with RDW  $< 14.35\%$  it amounted to 84.7%.

To assess the correlation between RDW and other variables, the Spearman correlation coefficient was calculated. It should be noted that **RDW showed a positive correlation with inflammatory variables: Il-6, hsCRP and the percentage of neutrophils.**

## Conclusions

1. In the group of inflammatory biomarkers (Il-6, sST2, RDW), only RDW was independent variable predictive of death from cardiovascular causes in a population of patients with severe degenerative aortic stenosis and LVEF  $\geq 45\%$  at two-year follow-up.
2. At two-year follow-up, mortality in patients with severe degenerative aortic stenosis and LVEF  $\geq 45\%$ , regardless of the method of treatment was 25%. The best prognosis had the SAVR group, then the TAVI group, with the worst prognosis in patients treated conservatively.
3. The independent predictors of death from cardiovascular causes at two-year follow-up in the study population besides RDW were the patient's age and NT-proBNP.