

Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ. Прогностическое значение определения сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты. Результаты 12-месячного наблюдения

А.Д. ЭРЛИХ, А.Г. КАТРУХА, И.Р. ТРИФОНОВ, А.В. БЕРЕЗНИКОВА, Н.А. ГРАЦИАНСКИЙ

НИИ физико-химической медицины Минздрава Российской Федерации; 119828 Москва, ул. Малая Пироговская, 1а; Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Prognostic Significance of Heart Fatty Acid Binding Protein in Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome: Results of Follow-up for Twelve Months

A.D. ERLIKH, A.G. KATRUKHA, I.R. TRIFONOV, A.V. BEREZNIKOVA, N.A. GRATSIAISKY

Research Institute for Physicochemical Medicine; ul. Malaya Pirogovskaya, 1a, 119828 Moscow, Russia; M.V. Lomonosov Moscow State University

Предпосылки. Прогностическое значение определения уровня сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК) — нового биохимического маркера некроза миокарда — у больных с острым коронарным синдромом без подъемов сегмента ST (ОКС БП ST) изучено пока недостаточно. **Цель.** Определение прогностического значения сБСЖК у больных с ОКС БП ST и сравнение прогностического значения сБСЖК, сердечного тропонина I (сТnI) и МВ-фракции креатинфосфокиназы (МВ КФК). **Методы.** Содержание в сыворотке крови сБСЖК, сТnI и активность МВ КФК были определены у 203 больных с ОКС БП ST (средний возраст 63,9±11,5 года; 52,2% мужчины), госпитализированных в пределах 12 ч от начала симптомов. Пробы крови брались при поступлении в стационар (медиана времени от начала симптомов до поступления 3,83 ч), а также через 6 и 12 ч от начала симптомов. Верхние границы нормы (ВГН) для сТnI (0,4 нг/мл) и МВ КФК (25 ЕД/л) были рекомендованы производителями диагностикумов. ВГН для сБСЖК (4,67 нг/мл) была определена как 95-й перцентиль распределения значения сБСЖК в крови 53 добровольцев без ИБС (средний возраст 44,3±13,3 года). На протяжении 12 мес наблюдения регистрировались следующие неблагоприятные события: смерть от сердечно-сосудистых причин и нефатальный инфаркт миокарда (ИМ). **Результаты.** За время наблюдения произошло 47 (23%) неблагоприятных событий — умерли от сердечно-сосудистых причин 23 больных, а у 24 произошел нефатальный ИМ. У больных в группе с неблагоприятными событиями уровень сБСЖК был выше, чем у больных без неблагоприятных событий, во всех точках взятия крови, а уровни сТnI и МВ КФК были выше в группе больных с последующими неблагоприятными событиями только через 12 ч от начала симптомов. По результатам многофакторного регрессионного анализа следующие факторы показали свою независимую связь с развитием неблагоприятных событий: повышение уровня сБСЖК через 6 ч от начала симптомов (отношение шансов 2,45, 95% доверительный интервал 1,14—5,24; $p=0,021$), наличие отрицательного зубца T на ЭКГ при поступлении в стационар, возраст более 65 лет, регулярный прием нитратов до госпитализации. После исключения из анализа всех значений сБСЖК независимым предиктором развития неблагоприятных событий стало повышение сТnI через 12 ч от начала симптомов. **Заключение.** В исследуемой группе больных с ОКС БП ST сБСЖК показал лучшую по сравнению с другими биохимическими маркерами некроза миокарда связь с неблагоприятным прогнозом, развившимся в течение 12 мес наблюдения.

Ключевые слова: острый коронарный синдром; без подъема сегмента ST; прогноз; белок, связывающий жирные кислоты; тропонин I.

Value of heart fatty acid binding protein (FABP) for medium term prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS) is not well established. **Aim.** To compare prognostic value of FABP levels with those of troponin I (TnI) and creatine kinase MB (CK MB) activity in patients with NSTEMACS. **Methods.** Serum FABP and TnI levels (HyTest), CK MB activity (Biocon) were measured in 203 patients with NSTEMACS (mean age 63.9±11.5 years, 52.2% male). Blood was sampled at admission within 12 (median 3.83) hours and in 6 and 12 hours after onset of pain. Upper limits of normal range (ULN) for TnI and CK MB were 0.4 ng/ml and 25 U/l, respectively. Serum FABP was measured in 53 healthy volunteers (mean age 44.3±13.3) and 95th percentile was used as ULN (4.67 ng/ml). Deaths and nonfatal MIs (events) were registered during one year follow-up. **Results.** There were 47 events (23%, 23 deaths and 24 nonfatal MIs). Patients with events compared with those without events had significantly higher TnI and CK MB 12 hours after onset of pain and significantly higher FABP at all time points of blood sampling. Multivariate (step-up) analysis selected the following independent predictors of events: elevated FABP 6 hours after pain onset (OR 2.45, 95% CI 1.14—5.24; $p=0.021$), T-wave inversion on admission ECG, age >65 and regular use of nitrates before hospitalization. Sensitivity of elevated FABP 6 hours after pain onset was 78.4%, specificity — 45.1%. After exclusion from analysis of all or just admission and 6 hours FABP data elevated TnI 12 hours after onset of pain became an independent predictor of events. **Conclusion.** In this group of patients with NSTEMACS among markers of myocardial necrosis (FABP, TnI, MB CK) obtained serially during first 12 hours after pain onset elevated FABP was the best predictor of events during 1 year follow up for subjects in whom blood sample could be done 6 hours after pain onset.

Key words: acute coronary syndrome, non ST elevation, prognosis; fatty acid binding protein; troponin I.

Kardiologia 2005;5:13—21

Современный подход к лечению больных с острым коронарным синдромом без подъемов сегмента ST на ЭКГ (ОКС БП ST) предполагает обязательное распре-

деление больных по степени риска наступления у них неблагоприятных событий — нового инфаркта миокарда (ИМ) или смерти. Выделение группы больных с высоким риском осложнений позволяет применить по отношению к ним более “агрессивную” лечебную тактику, например начать лечение гепаринами и/или подвергнуть раннему инвазивному вмешательству.

© Коллектив авторов, 2005

© Кардиология, 2005

Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества, [1] американских коллегии кардиологов и Ассоциации сердца (АСС/АНА) [2], а также рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов [3], для определения степени риска смерти и ИМ у больных с ОКС БП *ST* используются данные анамнеза, клинические и электрокардиографические признаки, а также биохимическая диагностика — определение маркеров некроза кардиомиоцитов.

В последние годы “нишу” биохимической диагностики ИМ и определения прогноза при ОКС довольно прочно заняло определение в крови уровней сердечных тропонинов *T* или *I* (сТн *T* или сТн *I*). Их высокая диагностическая и прогностическая значимость при ОКС БП *ST*, которая была продемонстрирована во многих крупных исследованиях, позволила считать определение сердечных тропонинов “золотым стандартом” как для диагностики ИМ, так и для выявления больных с неблагоприятным прогнозом.

Однако у сердечных тропонинов как у маркеров некроза миокарда есть ряд недостатков, которые осложняют интерпретацию результатов их определения. Так, высвобождение тропонинов в кровь из поврежденных кардиомиоцитов начинается лишь через 4—6 ч после появления симптомов ишемии миокарда, поэтому определение уровня сердечных тропонинов в самые первые часы заболевания неинформативно и требуется проведение повторного анализа через 8—12 ч от начала симптомов. Другим фактором, затрудняющим интерпретацию данных, является то, что после ИМ повышенный уровень тропонинов в крови может сохраняться довольно долго (до 2 нед), поэтому определение тропонинов с целью выявления повторного повреждения миокарда в эти сроки также неинформативно (так как их повышенный уровень может быть связан с уже имеющимся недавним ИМ, а не с новым).

Кроме сердечных тропонинов, в клинической практике широко используются и другие биохимические маркеры некроза миокарда, но и у них есть ряд недостатков. Так, например, определение *MB*-фракции креатинфосфокиназы (*MB* КФК) в первые часы от начала симптомов ОКС БП *ST* может быть бесполезным из-за ее довольно позднего высвобождения в кровь (примерно через 6 ч от начала симптомов). Кроме того, по чувствительности в отношении некроза миокарда и прогноза *MB* КФК уступает сердечным тропонинам. Использование в клинической практике определения миоглобина (уровень которого при ИМ повышается с первых часов заболевания) ограничено его очень низкой специфичностью в отношении некроза миокарда.

Таким образом, ранняя биохимическая диагностика ИМ, а также раннее определение степени риска неблагоприятного течения болезни являются не до конца решенной клинической проблемой. Сравнительно недавно в качестве раннего биохимического маркера некроза миокарда был предложен белок, связывающий жирные кислоты. Он участвует в связывании жирных кислот внутри клеток и транспортировке их к клеточной мембране. Сердечная форма этого белка (сБСЖК) обладает небольшой молекулярной массой (15 кД), содержится преимущественно в кардиомиоцитах, располагаясь там в цитозоле в свободном виде. Эти особенности, по-видимому, обеспечивают быстрое высвобождение

сБСЖК при повреждении кардиомиоцитов в результате ишемии миокарда, ведущей к некрозу. В предыдущих работах, посвященных изучению сБСЖК при ОКС [4—8], была показана его высокая диагностическая значимость в первые часы после появления признаков ишемии миокарда. Однако прогностическое значение определения сБСЖК при ОКС БП *ST* пока мало изучено. Особенно это относится к долгосрочному прогнозу.

Целью работы были оценка значения серийного определения уровней сБСЖК у больных с ОКС БП *ST* в первые 12 ч после начала симптомов для отдаленного (12 мес) прогноза и сравнение у этих больных прогностической ценности сБСЖК и хорошо изученных биохимических маркеров некроза миокарда — сТн *I* и *MB* КФК.

Материал и методы

Критерии включения и исключения в исследование. Включались в исследование больные, госпитализированные в блок интенсивной терапии в течение ближайших 12 ч после развития у них затяжного (20 мин и более) ангинозного приступа.

Приступ, ставший поводом для включения в исследование, мог быть как единственным, так и очередным в серии ангинозных приступов, служащих проявлением ОКС, т.е. в исследование включались и те больные, у которых симптомы появились более чем за 12 ч до включения, но лишь при наличии затяжного ангинозного приступа в ближайшие 12 ч.

Не включались в исследование больные с электрокардиографическими признаками острого крупноочагового ИМ (стойкие подъемы сегмента *ST* на 1 мм и более, или вновь появившаяся полная блокада левой ножки пучка Гиса, новый патологический зубец *Q* на ЭКГ).

Больной не мог быть включен в исследование, если перенес ИМ в ближайший месяц, если у него было любое сопутствующее заболевание с известным неблагоприятным исходом в ближайшее время, если при поступлении выявлялась сердечная недостаточность, требовавшая неотложного внутривенного введения мочегонных препаратов. В исследование не включались также больные с явной “некоронарной” причиной ухудшения течения стенокардии: гипертермией выше 38°C, пароксизмом тахикардии, атриовентрикулярной блокадой II—III степени, повышением систолического АД (САД) выше 180 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) выше 110 мм рт.ст., анемией с уровнем гемоглобина менее 90 г/л. Кроме того, в исследование не включались больные, не доступные для длительного наблюдения.

Ход исследования. Включение в исследование проводилось с 11.07.2000 по 19.09.02 на базе блока интенсивной терапии Городской клинической больницы №29 Москвы. Сразу после включения у всех больных регистрировалась ЭКГ в 12 отведениях.

Взятие крови для определения содержания биомаркеров проводилось при поступлении больных в стационар (точка “при поступлении”), а также через 6 и 12 ч после начала ангинозного приступа, ставшего поводом к включению в исследование, т.е. у больных, госпитализированных в первые 6 ч от начала боли, осуществлялись три взятия крови (“при поступлении”, “6 ч” и “12 ч”), у больных, поступивших в срок от 6 до 12 ч от начала боли, взятие крови проводилось дважды (“при поступлении” и “12 ч”). Кровь бралась из периферической вены (локтевого сгиба или кисти) системой Vacutainer. Образцы крови для

определения сБСЖК и сТнI инкубировались при комнатной температуре до образования сгустка, затем центрифугировались (15 мин, 3000 g) и сохранялись при -40°C до дальнейшего определения маркеров.

Определение содержания в сыворотке крови сТнI и сБСЖК проводилось с помощью экспериментальных диагностикомов фирмы "HyTest" (Финляндия) с использованием одноступенчатой "сэндвич"-иммунофлуометрии. Активность МВ КФК определялась сразу после инкубирования и центрифугирования проб крови кинетическим методом с использованием антител к МВ КФК (кинетический UV-тест) в лаборатории Городской клинической больницы №29. Производитель диагностикума — фирма "Bioson" (Германия).

Верхние границы нормальных значений (ВГН) для сТнI (0,4 нг/мл) и МВ КФК (25 ЕД/л) были установлены производителями диагностикомов. ВГН для сБСЖК была установлена путем его определения в сыворотке крови 53 добровольцев без клинических проявлений ИБС (44,3±13,3 года, 56,6% мужчин). За ВГН для сБСЖК было принято его значение, которое соответствовало 95-му перцентилю распределения показателя — 4,67 нг/мл. Взятие крови, обработка образцов крови, определение содержания сБСЖК в группах добровольцев без ИБС и больных с ОКС БП ST проводились одинаковыми методами.

Наблюдение за больными продолжалось 12 мес с момента включения в исследование. После выписки из стационара наблюдение осуществлялось путем телефонного опроса. Регистрировались следующие события: новые нефатальные ИМ и случаи смерти от сердечно-сосудистых причин (фатальные ИМ, острая левожелудочковая недостаточность, внезапная смерть и др.).

Тактика ведения больных, включенных в исследование, соответствовала стандартам, принятым в лечебном учреждении. Большинство из них получали аспирин, антикоагулянтную терапию (внутривенное введение нефракционированного гепарина или подкожное введение низкомолекулярного гепарина), β -блокаторы (первая доза обычно вводилась внутривенно). При необходимости назначались нитраты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы кальциевых каналов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов программ STATISTICA 6.0 и SPSS 8.0. Сравнение нормально распределенных величин осуществлялось с помощью *t*-теста. Для сравнения непрерывных величин при неправильном распределении использовался непараметрический критерий Манна—Уитни. Сравнение дискретных величин проводилось с использованием критерия χ^2 с коррекцией на непрерывность по Йетсу. Для выявления факторов, связанных с неблагоприятными событиями, выполнялся пошаговый многофакторный анализ методом логистической регрессии. Изучаемые факторы включались в многофакторный анализ в том случае, если их связь с исходом имела уровень значимости $p < 0,1$.

Результаты исследования

Общая характеристика больных. За время выполнения исследования в блок интенсивной терапии были госпитализированы 1742 больных с ОКС БП ST, из них 485 больных поступили позже 12 ч от начала симптомов, 560 не соответствовали другим критериям включения или имели критерии невключения в исследование, 496 больных не были включены по техническим причинам. Всего в исследование вошли 203 больных. Характеристика больных представлена в табл.1.

Возраст больных составил в среднем $63,9 \pm 11,5$ года (от 39 лет до 91 года), 105 (51,7%) больных были старше 65 лет. Мужчин было 106 (52,2%). Ранее перенесли ИМ 88 (43,3%) больных, причем 53 (26,1%) — ИМ с зубцом Q. Стенокардия в анамнезе (не менее 4 нед до включения в исследование) была у 142 (69,9%) больных, артериальная гипертония — у 173 (85,2%), сахарный диабет — у 26 (12,8%). О наличии у себя гиперхолестеринемии, о ранней ИБС у родственников сообщили соответственно 41 (20,2%) и 20 (9,9%) больных. Продолжали курить на момент включения в исследование 50 (24,6%) больных.

До включения в исследование (как минимум в последние 2 нед) 57 (28,1%) больных регулярно принимали аспирин, 60 (29,6%) — β -блокаторы, 79 (38,9%) — нитраты, 57 (28,1%) — ингибиторы АПФ.

Медиана времени от начала приступа боли, ставшего причиной включения в исследование, до первого взятия крови составила 3,83 ч (от 0,33 до 10,67 ч). При этом 156 (76,8%) больных были включены в исследование в первые 6 ч от начала боли.

Снижение сегмента ST на ЭКГ, зарегистрированной при поступлении и/или до госпитализации во время болевого приступа, отмечалось у 138 (67,9%) больных. У 51 (25,1%) больного снижение сегмента ST составило 0,2 мВ и более.

По результатам серийного определения сТнI, согласно критериям Европейского кардиологического общества и АНА (J. Alpert, 2000), у 124 (61,1%) больных был диагностирован острый ИМ без подъемов ST, у 79 (38,9%) — нестабильная стенокардия.

Результаты наблюдения. За 12 мес неблагоприятные события произошли у 47 (23,2%) больных, из них у 24 (11,8%) — новый нефатальный ИМ, у 23 (11,3%) — сердечно-сосудистая смерть. Один больной умер от внесердечной причины (опухоль мочевого пузыря, выявленная после включения в исследование).

По результатам наблюдения все больные были разделены на 2 группы: больные, у которых за 12 мес наблюдения произошли неблагоприятные события — сердечно-сосудистая смерть или нефатальный ИМ ($n=47$; группа больных с событиями) и больные без этих событий ($n=156$; группа больных без событий).

Сравнение групп больных по анамнестическим и клиническим показателям. Сравнительная характеристика групп больных представлена в табл.1. Больные группы с событиями были достоверно старше, у них достоверно чаще в анамнезе отмечался ИМ, они чаще до включения в исследование регулярно принимали аспирин, нитраты и β -блокаторы.

При оценке показателей, полученных при поступлении больных в стационар, было выявлено, что медиана времени от начала симптомов до включения в исследование в группе больных с событиями была достоверно меньшей, чем в группе больных без событий. Кроме того, в группе больных с событиями при поступлении отмечалась достоверно меньшая ЧСС, было более выражено снижение сегмента ST на ЭКГ при поступлении, чаще встречался отрицательный зубец T.

Динамика уровней исследуемых биохимических маркеров в зависимости от времени появления симптомов. При построении кривых, характеризующих изменения во времени содержания в крови исследуемых биохими-

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Все больные	Больные без событий (n=156)	Больные с событиями (n=47)	p
Средний возраст, годы	63,9±11,5*	62,1±11,3	70,1±9,9	<0,0001
Мужчины	106 (52,2%)	81 (51,9%)	25 (53,2%)	0,98
Данные анамнеза				
ИМ	88 (43,3%)	61 (39,1%)	27 (57,4%)	0,04
Стенокардия	142 (69,9%)	104 (66,7%)	38 (80,9%)	0,09
Артериальная гипертензия	173 (85,2%)	131 (84,5%)	42 (89,4%)	0,55
Сердечная недостаточность	74 (36,8%)	54 (34,6%)	20 (42,6%)	0,41
Сахарный диабет	26 (12,8%)	16 (10,3%)	10 (21,3%)	0,08
Гиперхолестеринемия	41 (20,2%)	31 (19,9%)	10 (21,3%)	0,93
Курение	50 (24,6%)	43 (27,6%)	7 (14,9%)	0,11
Прием аспирина	57 (28,1%)	36 (23,1%)	21 (44,7%)	0,005
Прием нитратов	79 (38,9%)	51 (32,7%)	28 (59,6%)	0,001
Прием β-блокаторов	60 (29,6%)	38 (24,4%)	22 (59,6%)	0,004
Прием антагонистов кальция	8 (3,9%)	6 (3,8%)	2 (4,3%)	0,78
Прием ингибиторов АПФ	57 (28,1%)	39 (25,0%)	18 (38,3%)	0,09
Прием диуретиков	15 (7,4%)	9 (5,8%)	6 (12,8%)	0,18
Настоящее ухудшение				
Время от начала боли до включения в исследование, ч	3,83 (2,25—6,00)**	4,00 (2,50—6,38)	2,67 (1,83—4,33)	0,024
Наличие депрессий сегмента ST≥1мм на ЭКГ во время боли или при включении в исследование	112 (55,2%)	80 (51,3%)	32 (68,1%)	0,06
Величина максимальной депрессии сегмента ST, мм	1,0 (0—2,0)	1,0 (0—1,5)	1,5 (0—2,5)	<0,0001
Отрицательный зубец T на ЭКГ при поступлении	120 (59,1%)	85 (54,5%)	35 (74,5%)	0,026
Систолическое АД при поступлении, мм рт.ст.	145,6±20,3	146,1±20,2	144,3±21,1	0,59
Диастолическое АД при поступлении, мм рт.ст.	85,9±11,1	86,4±10,8	84,3±11,9	0,29
ЧСС при поступлении, уд/мин	78,2±14,3	79,6±14,3	73,6±11,4	0,03
Инфаркт миокарда (по серийному определению сТнI)	123 (61,2%)	95 (57,9%)	28 (75,7%)	0,048

Примечание. * — стандартное отклонение; ** — медиана (1–3-й квартили распределения показателя).

ческих маркеров, использовались результаты их определения при поступлении больных в стационар. Причиной такого выбора стала, во-первых, “разбросанность” этой точки по времени — от 0,33 до 10,67 ч, в то время как остальные точки взятия крови были “привязаны” к появлению симптомов, во-вторых, то, что проба крови в этой точке бралась у 100% больных, включенных в исследование. Кривые “концентрация—время” для исследуемых биомаркеров представлены на рис. 1.

На рис. 1 видно четкое различие в уровне сБСЖК и сТнI в группе больных с событиями и без них, причем для сБСЖК расхождение кривых проявлялось уже к 4 ч от начала симптомов, для сТнI — к 6–8 ч. Однако, несмотря на значительное повышение уровня сБСЖК и сТнI в группе больных с событиями, различие между группами было статистически достоверным только для сБСЖК и только в одной точке — через 6–8 ч от начала появления симптомов. Кроме того, из рис. 1 видно, что у больных с неблагоприятными событиями уровень сБСЖК превышал ВГН уже в первые 2 ч от начала симптомов, а уровень сТнI в этой группе повышался несколько позже.

Содержание исследуемых биохимических маркеров в сыворотке крови. Содержание сБСЖК, сТнI, МВ КФК при включении в исследование, через 6 и 12 ч от начала

симптомов в крови больных в группах с событиями и без них представлено в табл. 2 и на рис. 2–4.

Содержание сБСЖК в крови больных из группы с неблагоприятными событиями было достоверно выше как при поступлении в стационар, так и через 6 и 12 ч от начала симптомов. Достоверное различие между группами по содержанию в крови сТнI и МВ КФК отмечалось лишь через 12 ч от начала симптомов, когда значения этих биомаркеров были достоверно выше в группе больных с событиями. При поступлении и через 6 ч от начала симптомов разница между группами по содержанию в крови сТнI и МВ КФК была статистически незначимой.

Доли больных с повышенным уровнем биомаркеров в группах больных с событиями и без них представлены в табл. 3. Во всех точках взятия крови число больных с повышенным уровнем исследуемых биомаркеров было большим в группе с событиями. Однако если для сБСЖК это различие было статистически достоверным уже через 6 ч от начала симптомов, то для сТнI и МВ КФК — лишь через 12 ч от начала симптомов (для сБСЖК к 12 ч достоверность различий исчезала).

Чувствительность и специфичность исследуемых биомаркеров, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов тестов по отноше-

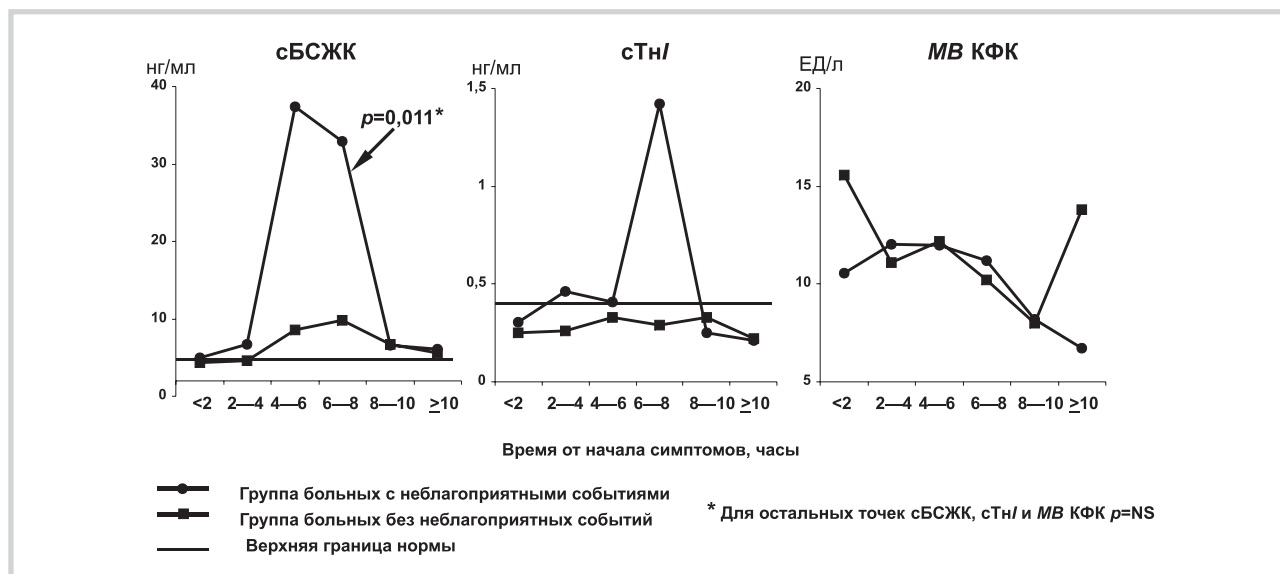


Рис. 1. Содержание в крови исследуемых биомаркеров в зависимости от времени с начала появления симптомов.

нию к развитию неблагоприятных событий представлены в табл. 4.

Среди исследуемых маркеров некроза наибольшая чувствительность по отношению к развитию неблагоприятных событий отмечалась для сБСЖК, определенного через 6 ч от начала симптомов (78,4%). Специфичность сБСЖК в этой временной точке приближалась к 50% (46,1%). Чувствительность и специфичность сТнI через 6 и 12 ч оказались невысокими, хотя оба показателя превышали 50%.

Среди исследуемых биомаркеров максимальные значения специфичности (85%), прогностической ценности отрицательного (26,6%) и положительного (37,5%) результатов теста по отношению к развитию неблагоприятных событий получены для МВ КФК соответственно при поступлении, через 6 и 12 ч.

Анализ времени до наступления неблагоприятных событий. Кривые, полученные при анализе времени наступления неблагоприятных событий (сердечно-сосудистая смерть или нефатальный ИМ), или кривые

Таблица 2. Содержание биохимических маркеров некроза миокарда в крови больных с ОКС БП ST

Группа больных	сБСЖК			сТнI			МВ КФК		
	при поступлении	6 ч	12 ч	при поступлении	6 ч	12 ч	при поступлении	6 ч	12 ч
С событиями (n=47)	7,1 (4,3–26,4)	11,5 (5,0–47,8)	9,9 (4,3–49,9)	0,46 (0,190–1,07)	0,77 (0,23–1,7)	1,37 (0,2–5,04)	11,45 (8,1–23,0)	12,5 (8,4–23,0)	15,4 (8,4–31,9)
Без событий (n=156)	6,5 (3,4–17,0)	5,9 (3,1–17,9)	5,7 (3,3–12,8)	0,28 (0,08–0,63)	0,37 (0,09–0,96)	0,35 (0,08–1,35)	11,0 (6,5–19,0)	11,2 (6,6–19,2)	10,0 (6,1–18,7)
p	0,0046	0,0018	0,0011	0,06	0,065	0,0019	0,55	0,41	0,007

Примечание. Указана медиана (1–3-й квартили распределения показателей).

Таблица 3. Количество больных, у которых значение исследуемых биомаркеров при поступлении, через 6 и 12 ч от начала симптомов превышало ВГН

Больные	сБСЖК			сТнI			МВ КФК		
	при поступлении	6 ч	12 ч	при поступлении	6 ч	12 ч	при поступлении	6 ч	12 ч
Все (n=203)	123 (60,6)	84 (60,4)	127 (62,6)	82 (40,4)	73 (52,1)	106 (52,5)	32 (16,6)	24 (18,0)	40 (20,7)
С событиями (n=47)	34 (72,3)	29 (78,4)	33 (70,2)	24 (51,1)	23 (62,2)	33 (70,2)	10 (21,7)	8 (21,6)	15 (33,3)
Без событий (n=156)	89 (57,1)	55 (53,9)	94 (60,3)	58 (37,2)	50 (48,5)	73 (47,1)	22 (14,9)	16 (16,7)	25 (16,9)
p	0,09	0,016	0,29	0,13	0,22	0,009	0,40	0,67	0,03

Примечание. В скобках указан процент больных.

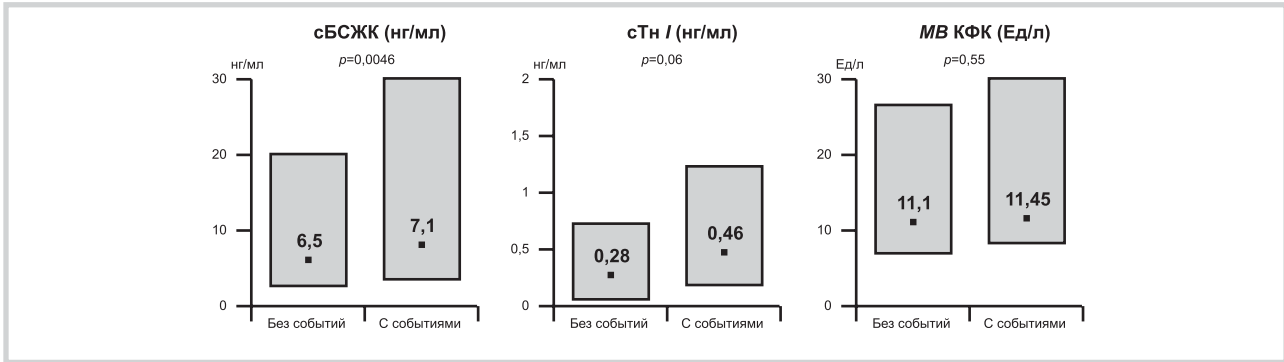


Рис. 2. Содержание исследуемых биомаркеров в крови больных с ОКС БП ST при поступлении в стационар.

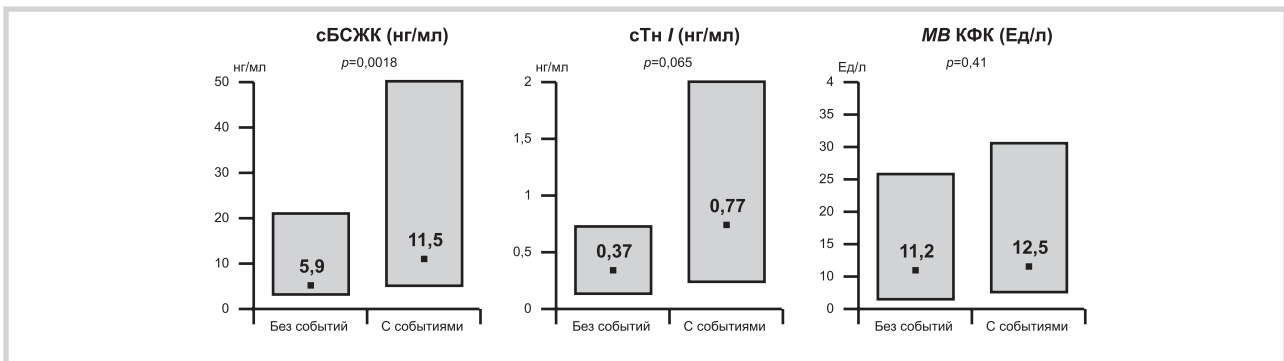


Рис. 3. Содержание исследуемых биомаркеров в крови больных с ОКС БП ST через 6 ч от начала симптомов (медианы).

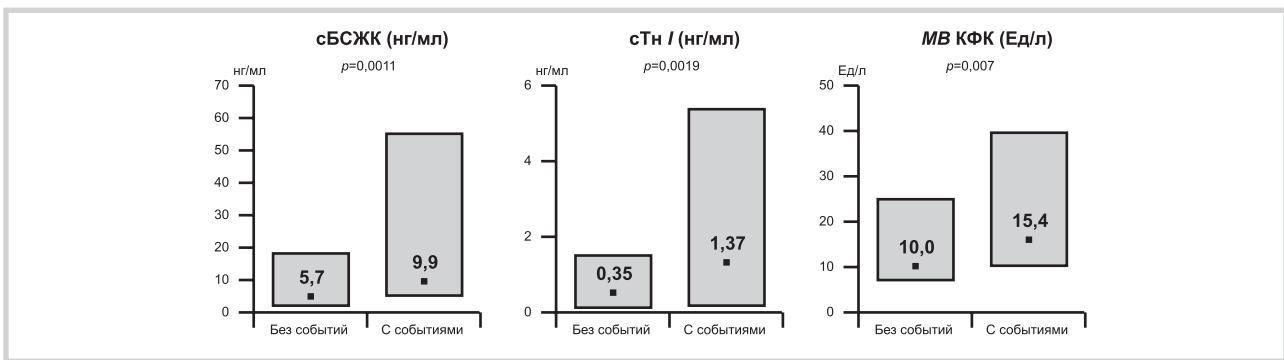


Рис. 4. Содержание исследуемых биомаркеров в крови больных с ОКС БП ST через 12 ч от начала симптомов.

Каплана—Мейера, для определения уровня сБСЖК через 6 ч от начала симптомов представлены на рис. 5. Неблагоприятные события происходили достоверно раньше в группе больных с осложнениями. Расхождение кривых, начавшееся с первых недель наблюдения, сохранялось к концу года и было статистически достоверным ($p=0,0009$).

Результаты регрессионного анализа. Для определения связи различных отдельных анамнестических, клинических и биохимических показателей с неблагоприятным прогнозом проводился однофакторный регрессионный анализ. Была выявлена связь с возникновением событий 19 признаков, среди них возраст старше 65 лет, перенесенный в прошлом ИМ, наличие “старого” патологического зубца Q, или отрицательного зубца T, или снижения сегмента ST на 0,1 мВ и больше на ЭКГ при поступлении, стабильная стенокардия в анамнезе, случаи перенесенной нестабильной стенокардии, са-

харный диабет, курение на момент поступления, регулярный прием до включения в исследование аспирина, или β-блокаторов, или нитратов, или ингибиторов АПФ; повышенный уровень МВ КФК через 12 ч от начала боли, повышенные уровни сТн I при поступлении, через 12 ч от начала боли, а также хотя бы однократное повышение уровня сТн I при его серийном определении; повышенный уровень сБСЖК при поступлении, через 6 ч от начала боли, а также хотя бы однократное повышение уровня сБСЖК при его серийном определении (для всех признаков $p<0,1$). Для выявления независимых предикторов сердечно-сосудистой смерти и ИМ через 12 мес после включения в исследование больных все перечисленные признаки были включены в многофакторный регрессионный анализ с использованием пошагового подхода.

По данным многофакторного пошагового регрессионного анализа, независимыми предикторами разви-

Таблица 4. Чувствительность (*Se*), специфичность (*Sp*) исследуемых биомаркеров, прогностическая ценность положительного (*Prog+*) и отрицательного (*Prog-*) результатов тестов

Показатель	сБСЖК			сТнI			МВ КФК		
	при поступлении	6 ч	12 ч	при поступлении	6 ч	12 ч	при поступлении	6 ч	12 ч
<i>Se</i> , %	72,3	78,4	70,2	51,1	62,2	70,2	21,7	21,6	33,3
<i>Sp</i> , %	42,9	46,1	39,7	37,2	51,5	52,9	85,0	83,3	83,1
<i>Prog+</i> , %	36,6	34,5	26,0	29,3	27,7	31,1	31,3	33,3	37,5
<i>Prog-</i> , %	16,3	14,5	17,9	19,0	20,9	14,6	22,4	26,6	19,6

Таблица 5. Независимые предикторы наступления неблагоприятных событий (сердечно-сосудистой смерти и нефатального ИМ) в течение 12 мес по данным многофакторного регрессионного анализа

Показатель	Отношение шансов	95% ДИ	<i>p</i>
Возраст >65 лет	3,695	1,62—8,44	0,002
Регулярный прием нитратов до поступления	3,06	1,43—6,54	0,004
Отрицательный зубец <i>T</i> на ЭКГ при поступлении	2,58	1,08—6,16	0,032
Повышенный уровень сБСЖК через 6 ч от начала симптомов	2,45	1,14—5,24	0,021
После удаления из регрессионного анализа сБСЖК независимыми предикторами наступления неблагоприятных событий стали:			
Возраст >65 лет	3,42	1,56—7,95	0,003
Регулярный прием нитратов до поступления	3,13	1,48—6,89	0,003
Отрицательный зубец <i>T</i> на ЭКГ при поступлении	2,53	1,02—6,18	0,035
Повышенный уровень сТнI через 12 ч от начала симптомов	2,41	1,10—5,30	0,028

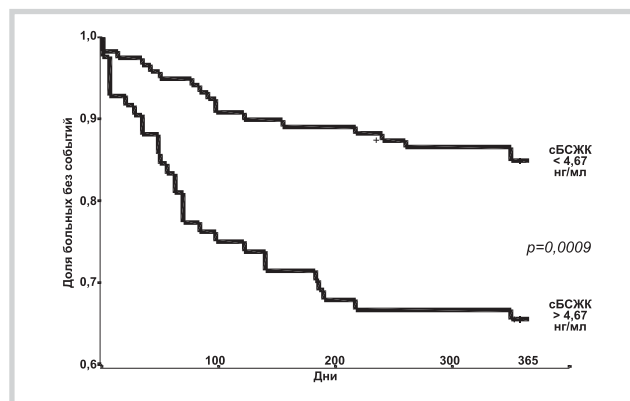


Рис. 5. Кривые времени наступления смерти и ИМ в зависимости от уровня сБСЖК через 6 ч от начала симптомов (кривые Каплана—Мейера).

тия неблагоприятных событий в течение 12 мес оказались повышенное значение сБСЖК через 6 ч от начала симптомов, наличие отрицательного зубца *T* на ЭКГ при поступлении, возраст старше 65 лет и регулярный прием нитратов до поступления. Отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ) представлены в табл. 5.

Из исследуемых биохимических маркеров лишь повышенный уровень сБСЖК через 6 ч от начала симптомов был независимо связан с развитием неблагоприятных событий.

После удаления из регрессионного анализа всех показателей, относящихся к сБСЖК в качестве независимого предиктора неблагоприятных событий, вместо сБСЖК выступил повышенный уровень сТнI через 12 ч от начала симптомов (см. табл. 5). Все остальные независимые факторы сохранили свою прогностическую ценность.

Обсуждение

В настоящем исследовании была предпринята попытка оценить значение определения сБСЖК у больных с ОКС БП *ST* в качестве нового раннего прогностического фактора отдаленного неблагоприятного прогноза и сравнить его прогностическую ценность с уже известными биохимическими маркерами некроза миокарда — сТнI и МВ КФК.

При лечении больных с ОКС БП *ST* важно получить прогностическую информацию в ближайшее время после их поступления в стационар, поэтому в настоящей работе анализировалась связь с прогнозом показателей, которые были получены при поступлении и в ближайшие часы после поступления больного в стационар.

Выборка больных, включенных в исследование, была достаточно большой, хотя среди недостатков работы можно отметить большое число больных, не включенных в исследование по техническим причинам.

Следует отметить, что больные, у которых развились неблагоприятные события, в сравнении с «неослож-

ненными» больными были значимо старше и имели более серьезный кардиологический анамнез. Среди больных с неблагоприятными событиями было больше тех, кто до развития ОКС лечился аспирином, нитратами или β -блокаторами, а регулярный прием нитратов до поступления попал в ряд независимых предикторов неблагоприятных событий. Это соответствует представлению о том, что обострение ИБС, произошедшее на фоне лечения, прогностически неблагоприятно.

На первый взгляд, удивляет достоверно меньшая ЧСС при поступлении в группе больных с событиями. Обычно наблюдается обратное соотношение. Возможно, это связано с тем, что, во-первых, в группе с событиями было достоверно больше больных, которые к моменту поступления получали β -блокаторы, во-вторых, что обострение ИБС, из-за которого больные были госпитализированы, возникающее при меньшей ЧСС, может быть прогностически хуже.

Если значение определения сТнI для прогноза при ОКС уже продемонстрировано в многочисленных исследованиях [9–12], то сведений о прогностическом значении определения сБСЖК мало. Единственным крупным исследованием явилась работа М. Sabatini и соавт. [13], которые проанализировали данные, полученные у 2287 больных с ОКС в испытании *OPUS-TIMI 16*. За 10 мес наблюдения у больных с повышенным уровнем сБСЖК было больше случаев сердечно-сосудистой смерти, появления застойной сердечной недостаточности. По данным анализа с использованием модели пропорционального риска Кокса, повышенный уровень сБСЖК (как и сТнI, натрийуретического пептида В) был независимо связан с развитием неблагоприятных событий. Особенностью исследования М. Sabatini было довольно позднее для раннего маркера повышение уровня сБСЖК. Для объяснения этой особенности исследования его автор высказал предположение, что позднее повышение уровня сБСЖК является следствием преходящих эпизодов ретромбоза пораженной артерии и, следовательно, свидетельствует о неблагоприятном течении заболевания.

Однако в исследовании М. Sabatini не были получены ответы на многие вопросы, касающиеся прогностической значимости сБСЖК. В него включались больные с ОКС как без подъемов, так и с подъемами сегмента *ST* через 40 ± 20 ч от начала симптомов (в то время как сБСЖК вызывает интерес в первую очередь как ранний маркер).

В настоящей работе продемонстрировано, что повышение содержания сБСЖК в крови происходит уже в первые часы от начала заболевания и раньше, чем повышение уровня сТнI, особенно это касается больных с последующими неблагоприятными событиями.

Ранее в нашей лаборатории было выполнено исследование, которое показало, что у больных с ОКС БП *ST* повышенный уровень сБСЖК при поступлении в стационар является независимым предиктором возобновления клинических проявлений ишемии миокарда во время госпитализации [10]. По способности предсказывать такое неблагоприятное течение болезни сБСЖК превзошел сТнI. Однако это исследование имело ряд ограничений и недостатков. К ним относились малое число больных ($n=59$), короткий период наблюдения ($17,4 \pm 7,0$ дня), использование в качестве

конечной точки субъективного ощущения загрудинной боли.

При сопоставлении результатов двух исследований обращает на себя внимание различие во «временных точках», в которых повышение сБСЖК обладало наибольшей прогностической ценностью. В первом из них это было время поступления больных в стационар (медиана 4,0 ч), во втором — 6 ч с момента начала боли. Причин такого отличия могло быть несколько.

Во-первых, в первое исследование включались больные, поступившие в стационар в течение 24 ч от начала симптомов, в настоящее — в пределах 12 ч, т.е. несколько раньше. Хотя медианы времени от начала симптомов до госпитализации больных отличались очень незначительно (4,0 и 3,8 ч), это небольшое различие могло оказаться решающим. Во-вторых, в первом исследовании ВГН для сБСЖК была установлена по указаниям производителя диагностикума, во втором — путем определения уровня сБСЖК у группы здоровых лиц. В-третьих, больные, включенные в настоящее исследование, были несколько старше, среди них было меньше мужчин, у них чаще в прошлом была стенокардия и гораздо чаще — артериальная гипертензия. Эти различия групп, возможно, имели решающее значение, поскольку опубликованы данные, свидетельствующие о связи уровня сБСЖК в крови у лиц без ИБС с полом, возрастом, а также наличием и степенью выраженности сопутствующих заболеваний [14].

Анализ содержания в крови исследуемых биомаркеров показал, что у больных с событиями повышение уровня сБСЖК более выражено и происходит раньше, чем у больных без событий. Достоверная разница в уровне сБСЖК между этими группами выявилась уже при поступлении, в то время как повышение сТнI и *МВ КФК* достигло статистически значимого уровня лишь в точке взятия пробы крови через 12 ч от начала симптомов. Эти данные подтверждают предположение о более быстром высвобождении сБСЖК из кардиомиоцитов и не противоречат результатам предыдущих исследований, посвященных изучению сБСЖК. Нельзя исключить, что более выраженное повышение в крови уровня исследуемых биомаркеров в группе больных с событиями отчасти было связано с наличием в ней значимо большего числа больных ИМ, развившимся в результате приступа, послужившего поводом для госпитализации, хотя одним этим нельзя объяснить более раннее, чем сТнI и *МВ КФК*, нарастание уровня сБСЖК.

Определение соотношения между результатами определения сБСЖК и реальным наступлением неблагоприятного события (прогностические чувствительность и специфичность) показывает, что уровню сБСЖК при ОКС БП *ST* свойственна довольно высокая прогностическая чувствительность, но недостаточная специфичность (хотя и она через 6 ч от начала симптомов оказывается близкой к приемлемой). Неожиданными являются результаты, относящиеся к сТнI и *МВ КФК*: первый обладал относительно невысокими показателями прогностической чувствительности и специфичности (хотя через 6 и 12 ч после начала симптомов оба показателя для сТнI превышали 50%), а второй обладал наибольшей среди исследуемых маркеров специфичностью при самой низкой чувствительности. Невысокие

показатели чувствительности и специфичности для определения сБСЖК и сТнI относительно длительного неблагоприятного прогноза, возможно, связаны с тем, что со временем на появление осложнений болезни начинают влиять факторы, которые не действовали на течение заболевания сразу после обострения.

Однако даже спустя 12 мес наблюдения прогностическое значение определения сБСЖК остается весомым. Подтверждением этого служат данные многофакторного регрессионного анализа, который выделил повышение уровня сБСЖК через 6 ч от начала боли в качестве независимого предиктора развития неблагоприятных событий.

Регрессионный анализ в нашем исследовании позволил установить превосходство сБСЖК над сТнI в качестве фактора, связанного с отдаленным прогнозом. После исключения из анализа сБСЖК повышение уровня сТнI через 12 ч вошло в число независимых предикторов неблагоприятных событий. Это показывает, что обследованная нами выборка больных репрезентативна и стандартный прогностический фактор действовал и в ней. Сердечный БСЖК — более ранний маркер, сведения о его превосходстве относятся к больным, госпитализированным в первые 6 ч обострения коронарной болезни сердца.

Заключение

Уровни сБСЖК, сТнI и МВ КФК были более высокими в группе больных ОКС БП ST с развившимися за 1 год неблагоприятными событиями (сердечно-сосудистая смерть и новый нефатальный ИМ) по сравнению с группой больных без этих событий. Повышение уровня сБСЖК в группе больных с неблагоприятными событиями происходило раньше, чем повышение других маркеров, и наблюдалось при поступлении больных в стационар, через 6 и 12 ч с момента появления симптомов (повышение уровней сТнI и МВ КФК отмечено только через 12 ч).

Повышенный уровень сБСЖК через 6 ч с момента появления симптомов ОКС БП ST оказался независимым предиктором развития неблагоприятных событий в течение 1 года. По прогностическому значению относительно развития этих событий уровень сБСЖК в этой временной точке превзошел все значения как МВ КФК, так и сТнI.

Таким образом, согласно результатам настоящей работы, сБСЖК является лучшим предиктором неблагоприятных событий у больных с ОКС БП ST, у которых пробы крови могут быть взяты через 6 ч после появления клинических симптомов обострения коронарной болезни сердца.

ЛИТЕРАТУРА

- Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A. et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002;23:1809—1840.
- Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. et al. ACC/AHA guideline update for the management of patient with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management Patients With Unstable Angina) 2002. Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf>
- Рекомендации ВНОК по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. *Кардиология* 2004;4:9—15.
- Ishii J., Naruse H., Wang J.-H. et al. Heart Fatty Acid-Binding Protein vs. CK-MB Isoforms in the Early Detection of Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; Suppl:Abstracts:1056.
- Hastrup B., Gill S., Risom S. et al. Fatty acid-binding protein? A new marker useful in the early triage of chest pain patients presenting with equivocal ECGs. *Eur Heart J* 1999; Suppl:Abstracts: 2745.
- Okamoto F., Sohmiya K., Ohkaru Y. et al. Human heart-type cytoplasmatic fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and creatine kinase isoform MB. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:231—238.
- Трифонов И.П., Катруха А.Г., Деев А.Д. и др. Острый коронарный синдром с подъемами сегмента ST на ЭКГ: сердечный белок, связывающий жирные кислоты в первые часы заболевания. *Кардиология* 2002;6:26—31.
- Antman E.M., Tanasijevic M.J., Thompson B. et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342—1349.
- Heeschen C., Hamm C.W., Goldmann B. et al. Troponin concentration for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. *Lancet* 1999;354:1757—1762.
- Трифонов И.П., Катруха А.Г., Явлов И.С. и др. Нестабильная стенокардия: сравнительное изучение прогностической значимости сердечного тропонина I и белка, связывающего жирные кислоты. *Кардиология* 1999;9:41—47.
- Morrow D.A., Antman E.M., Tanasijevic M.J. et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI 11B substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1812—1817.
- Lindahi B., Diderholm E., Lagerqvist B. et al. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:979—986.
- Sabatine M.S., de Lemos J.A., Morrow D.A. et al. Heart-Type Fatty Acid Binding Protein Is an Independent Predictor of Death and Major Cardiac Events in Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2002;106:19: Suppl II:5:Abstr 2259.
- Pelsers M., Chapelle J.-P., Knapen M. et al. Influence of Age and Sex and Day-to-Day and Within-Day Biological Variation on Plasma Concentrations of Fatty Acid-binding Protein and Myoglobin in Healthy Subjects. *Clin Chem* 1999;45: 3:441—443.

Поступила 10.09.04