

Прогностическое значение белка, связывающего жирные кислоты, у госпитализированных из-за ухудшения сердечной недостаточности больных. Результаты 6—12-месячного наблюдения

О.Л. МАЗОВЕЦ, И.Р. ТРИФОНОВ, А.Г. КАТРУХА, А.В. БЕРЕЗНИКОВА, М.В. МЕДВЕДЕВА, А.Д. ДЕЕВ, Н.А. ГРАЦИАНСКИЙ

Центр атеросклероза и лаборатория клинической кардиологии НИИ Физико-химической медицины Росздрава, 119992, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а; Московский государственный университет

Heart Fatty Acid Binding Protein in Patients Hospitalized Because of Worsening Heart Failure. Relation to Prognosis of Death

O.L. MAZOVETS, I.R. TRIFONOV, A.H. KATRUKHA, A.V. BEREZNIKOVA, M.V. MEDVEDEVA, A.D. DEEV, N.A. GRATSIANSKY

Research Institute for Physicochemical Medicine, Center of Atherosclerosis; ul. Malaya Pirogovskaya 1a, 119992 Moscow, Russia; Moscow State University

Предпосылки. Ранний маркер некроза миокарда сердечный белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК), повышается у больных с недостаточностью кровообращения (НК). Связь этого повышения с прогнозом не изучена. **Материал и методы.** В течение 6—12 (11,6±1,3) мес осуществлялось телефонное наблюдение 69 больных, госпитализированных из-за ухудшения НК или появления ее впервые (возраст 66,6±11,0 г, мужчин — 44;64%). Гипертония была у 58 (85,5%); инфаркт миокарда в прошлом был у 48 (69,57%), стенокардия — у 33 (47,8%), сахарный диабет — у 15 (21,7%), постоянная или пароксизмальная мерцательная аритмия — у 40 (58,0%) больных. НК соответствовала классу II по NYHA у 1, III — у 18, IV — у 50 больных. Фракция выброса левого желудочка колебалась от 15 до 67% (медиана 28%). БСЖК и NT-предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-проМНП) определяли дважды: в первые 3 дня госпитализации и через 2 нед (перед выпиской). Рекомендованные верхние границы нормы (ВГН): для NT-проМНП — 0,1 нг/мл, для БСЖК — 4,0 нг/мл. **Результаты.** От всех причин умерли 27 (39,1%) больных. Исходные уровни БСЖК при первом взятии и уровни 2 нед спустя в группах выживших и впоследствии умерших достоверно не отличались. Исходный уровень NT-проМНП был достоверно выше в группе впоследствии умерших (медианы — 15,03 и 9,9 нг/мл, $p=0,09$). Через 2 нед это различие стало достоверным: медианы — 8,65 и 3,60 нг/мл, $p=0,012$. По данным анализа характеристических кривых оптимальными характеристиками обладали разделительные уровни: NT-проМНП через 2 нед $\geq 3,5$ нг/мл (чувствительность — 85,2%, специфичность — 50%) и БСЖК через 2 нед $\geq 3,31$ нг/мл (чувствительность — 85,2%, специфичность — 61,9%). Однофакторный регрессионный анализ выявил достоверную связь этого уровня БСЖК с неблагоприятным исходом (отношение шансов [ОШ] — 3,54; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,03—12,17, $p=0,044$), однако независимыми предикторами смерти были только NT-проМНП $\geq 3,5$ нг/мл при втором определении (ОШ — 5,75; 95% ДИ 1,69—19,52) и эхокардиографические признаки клапанного стеноза устья аорты (ОШ 31,67; 95% ДИ—6,11—164,00). **Заключение.** В обследованной небольшой группе больных уровни БСЖК и NT-проМНП в первые 3 дня после госпитализации не были предикторами смерти в течение срока наблюдения. Уровень БСЖК, определенный через 2 нед после госпитализации, был связан с риском смерти, но как предиктор уступал уровню NT-проМНП.

Ключевые слова: белок, связывающий жирные кислоты; предшественник мозгового натрийуретического пептида, недостаточность кровообращения; прогноз.

Purpose. We tested the hypothesis that serum heart fatty-acid binding protein (FABP), an early marker of myocardial necrosis, is related to prognosis of patients hospitalized because of worsening heart failure (HF). **Methods.** Sixty nine patients (64% men, age 66.6±11.0 years) with NYHA class II, III, IV HF (1, 18, and 50 patients, respectively) at hospital admission were followed for 6-12 (mean 11.6±1.3) months. Forty seven patients (68.1%) had history of myocardial infarction (MI), 56 (81.2%) - hypertension, 15 (21.7%) — diabetes, and 17 (24.6%) had echocardiographical signs of aortic stenosis. Median left ventricular ejection fraction was 28%. Serum FABP, cardiac troponin I (Tn I) and N-aminoterminal pro brain natriuretic peptide (NT proBNP) were measured within 3 days after admission ("admission" levels) and 2 weeks later (minimal hospital stay). Manufacturer recommended upper limits of norm (ULN) were 4.0 ng/ml for FABP, 0.35 ng/ml for Tn I, 0.1 ng/ml for NT proBNP. **Results.** Median admission FABP was insignificantly higher than level measured 2 weeks later (4.17 vs 4.03 ng/ml, $p=0.069$). FABP exceeded ULN in 38 (55.1%) patients and in 35 (50.7%) patients at admission and in 2 weeks, respectively ($p=0.65$). Median admission NT proBNP was significantly higher than 2 weeks level (13.23 vs 6.02 ng/ml, $p<0.0001$). Median admission and 2-weeks levels of Tn I were similar and greatly lower than ULN. There were 27 all cause deaths (39.1%) during follow up. Median admission levels of TnI, FABP and NT proBNP were similar in patients who died and survived. Two weeks NT proBNP was significantly higher in patients who died (8.65 vs 3.62 ng/ml, $p=0.012$). ROC curve derived cut-off levels of FABP and NT proBNP (3.31 ng/ml and 3.5 ng/ml, respectively) were used in univariate regression analysis. According to this analysis FABP ≥ 3.31 ng/ml was related to occurrence of death (OR 3.54; 95% CI 1.03-12.17, $p=0.044$). FABP and variables with $p>0.1$ (age, history of MI and diabetes, regular treatment with nitrates, signs of aortic stenosis, pulmonary rates at admission, and 2 weeks level of NT proBNP \geq cut-off) were included into multivariate logistic regression model. Independent predictors of death were aortic stenosis (OR 31.67; 95% CI 6.11-164.00) and NT proBNP ≥ 3.5 ng/ml (OR 5.75; 95% CI 1.69- 19.52). **Conclusion.** In this group of patients hospitalized due to worsening of HF admission values of neither FABP nor other biomarkers studied were predictors of death during about 1 year of follow up. FABP level after 2 weeks of hospital stay was related to occurrence of death but as predictor was inferior to NT-proBNP measured at the same time point.

Key words: heart fatty-acid binding protein; N-aminoterminal pro brain natriuretic peptide; heart failure; prognosis.

Кардиоспецифическая форма белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК) — известный с 1988 г ран-

ний биомаркер некроза миокарда, не нашедший пока широкого применения в клинической практике [1, 2]. В рекомендациях Американской ассоциации сердца и Национального общества клинических биохимиков США 2007 г. БСЖК представлен как биомаркер, уровень которого наиболее рано повышается при

инфаркте миокарда (ИМ), более специфичный чем миоглобин, хотя и менее специфичный, чем кардио-специфические тропонины [3]. За последние годы получено достаточно свидетельств возможной пользы определения БСЖК для ранней диагностики ИМ [2, 4], выявления ранних рецидивов ИМ [5, 6], оценки успеха реперфузионного лечения [7, 8], риска у больных с острыми коронарными синдромами (ОКС) [9, 10]. Однако остается неясным значение его изменений в некоторых распространенных клинических ситуациях. В частности, существуют свидетельства повышения уровня БСЖК в крови больных с тяжелой недостаточностью кровообращения (НК) [11, 12], но неизвестно, связано ли такое повышение с прогнозом заболевания.

Целями настоящего исследования были следующие: определить уровни БСЖК в крови больных, госпитализированных по поводу НК, и проследить их изменения в первые 2 нед лечения в стационаре (примерная продолжительность пребывания больного с НК в стационаре); оценить связь между уровнями БСЖК в крови в период пребывания больного в стационаре и случаями смерти в течение последующего года наблюдения; сравнить прогностическое значение уровня БСЖК с прогностическим значением общепризнанных биомаркеров неблагоприятного исхода сердечно-сосудистых заболеваний — кардио-специфичного тропонина I (Тн I) и NT-предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-проМНП).

Материал и методы

В исследование включали больных, госпитализированных в связи с утяжелением хронической НК или появлением ее симптомов впервые. Критерием включения было наличие при поступлении хотя бы одного из 3 следующих признаков: периферические отеки, влажные хрипы в легких, акроцианоз. Не включали больных с подозрением на ОКС на основании клинических данных, с выраженной почечной недостаточностью (уровень креатинина сыворотки ≥ 265 мкмоль/л), перенесших любой ИМ в предшествующий месяц, перенесших приступы стенокардии покоя в последние 7 дней, а также больных с анемией (уровень гемоглобина менее 90 г/л) и злоупотреблявших алкоголем.

Образцы крови брали из вены предплечья с помощью системы Vacutainer (BD Vacutainer Systems) или Vacuette (Grainer bio-one) дважды: в пределах 3 сут с момента госпитализации и спустя 2 нед. После образования сгустка кровь центрифугировалась при 1500 g в течение 15 мин. Сыворотку замораживали и хранили при температуре -70 °C до определения содержания биомаркеров. Концентрации БСЖК и Тн I, NT-проМНП определяли при помощи экспериментальных диагностикомов, разработанных в лаборатории химии ферментов Московского государственного университета, методом одноступенчатой сэндвич-иммунофлуориметрии с помощью иммунофлуориметра 1234 DELFIA [13]. Верхние границы нормы (ВГН), рекомендованные создателями диагностикомов, составляли для БСЖК

4,0 нг/мл, для Тн I — 0,35 нг/мл, для NT-проМНП — 0,1 нг/мл.

У всех больных до включения в исследование регистрировали стандартную ЭКГ в 12 отведениях. У 68 из 69 включенных во время пребывания в стационаре выполнена эхокардиография (ЭхоКГ). В ряде случаев фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) определяли ретроспективно по методу Тейхольца.

Наблюдение осуществляли в течение 12 мес в виде телефонных контактов с больными или ближайшими родственниками (через 3, 6 и 12 мес). Учитывали все случаи смерти и ИМ.

Статистическая обработка данных. Поскольку распределение почти всех показателей отличалось от нормального, использовали методы непараметрической статистики. Сравнение непрерывных величин проводили при помощи рангового U-образного критерия Манна—Уитни. При сравнении групп по распространенности признака использовали точный критерий Фишера. При анализе повторных измерений количественных признаков применяли критерии Мак-Нимара или Вилкоксона. Для выявления связи между количественными признаками использовали непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при двустороннем $p < 0,05$ [14].

Поскольку уровни БСЖК и NT-проМНП у большинства больных превышали предложенную производителем ВГН и для такого повышения в обследуемой группе не выявлено связи с прогнозом, с целью определения уровней, обладающих оптимальным соотношением чувствительности и специфичности в отношении неблагоприятного события, использовали характеристические кривые (кривая чувствительность—специфичность) [15].

Для изучения связи признака с прогнозом выполняли однофакторный регрессионный анализ. При выявлении факторов, независимо связанных с прогнозом, выполнялся пошаговый многофакторный логистический регрессионный анализ, в который включали факторы с уровнем значимости связи с неблагоприятными событиями при однофакторном анализе менее 0,1 [14].

При сравнении выживаемости в двух группах использовали метод Каплана—Майера и логранговый тест [15].

Результаты

Всего в исследование были включены 69 пациентов в возрасте 41—87 лет (в среднем $66,6 \pm 11,0$ года), из них 44 (64%) мужчины. Большинство больных страдали артериальной гипертонией — 59 (85,5%); 48 (69,57%) перенесли в прошлом ИМ; у 33 (47,8%) ранее диагностирована стенокардия. Сахарный диабет был у 15 (21,7%) человек. Инсульт в прошлом перенесли 13 (19%) пациентов. Продолжали курить 20 (29,0%) человек. На момент включения в исследование НК I функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) была у одного (1,4%) больного, НК II ФК — у 7 (10,1%), НК III ФК — у 29 (42,0%),

НК IV ФК — у 32 (46,4%). Влажные хрипы при поступлении в стационар выслушивались у 28 (40,6%) человек, отеки были у 47 (68,1%), акроцианоз — у 45 (65,2%). Медиана периода от появления симптомов НК до включения в исследование составила 2 года (25-й—75-й перцентили распределения [ПР] 1—4 года). Уровень креатинина в сыворотке крови больных при включении был $110,8 \pm 44,5$ мкмоль/л, уровень гемоглобина — $133,2 \pm 17,7$ г/л.

До включения в исследование регулярно принимали аспирин 34 (49,3%) больных, β -адреноблокаторы — 30 (43,5%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 42 (60,9%), дигоксин — 23 (33,3%), диуретики — 50 (72,5%), нитраты — 18 (26,1%). В стационаре все включенные в исследование пациенты хотя бы кратковременно получали диуретики, большинство (66; 95,7%) получали аспирин; 54 (78,3%) — β -адреноблокаторы, 66 (95,7%) — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 38 (55,1%) — нитраты и 37 (53,6%) — дигоксин.

На исходной ЭКГ снижение сегмента ST $\geq 0,1$ мВ хотя бы в одном отведении отмечалось у 19 (27,5%) больных, отрицательный зубец T $\geq 0,1$ мВ хотя бы в одном отведении — у 9 (13,0%), патологический зубец Q — у 24 (34,8%), блокада левой ножки пучка Гиса — у 11 (15,94%). У 38 (55,1%) пациентов основным ритмом была мерцательная аритмия.

ЭхоКГ была выполнена у 68 (98,6%) больных, при этом нарушения локальной сократимости выявлены у 36 (52,2%). Медианы конечного систолического и диастолического диаметров левого желудочка составили 5,7 см (25-й—75-й ПР 4,9—6,5 см) и 6,7 см (25-й—75-й ПР — 6,3—7,8 см) соответственно. Медиана ФВ составила 28% (25-й—75-й ПР — 25—42 %), минимальная ФВ — 15%, максимальная — ФВ 67%. У 40 (58,0%) больных ФВ была $< 30\%$. Эхокардиографические признаки стеноза аортального клапана выявлены у 17 (24,6%) человек.

За период наблюдения, продолжавшийся от 6 до 12 ($11,6 \pm 1,3$) мес, 27 (39,1%) больных умерли. Большая часть летальных исходов была обусловлена сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако в ряде случаев причина смерти осталась неясной, так как она наступила дома и аутопсия не выполнялась или родственники, проживающие отдельно, не были достаточно информированы об обстоятельствах смерти пациента. По результатам наблюдения все включенные больные были разделены на 2 группы: умершие ($n=27$) и пережившие период наблюдения ($n=42$). Умершие были старше ($70,0 \pm 10,9$ лет против $64,4 \pm 10,6$ года, $p=0,03$), среди них было больше больных, перенесших до включения в исследование ИМ (85,2% против 59,5%, $p=0,03$), и регулярно принимавших нитраты (40,7% против 16,7%; $p=0,048$). У умерших при включении в исследование чаще выявлялись эхокардиографические признаки клапанного стеноза устья аорты (55,6% против 4,8%; $p<0,0001$). Средний уровень гемоглобина при включении в исследование был ниже у умерших (128,3 против 136,6 г/л, $p=0,044$).

Результаты определения биомаркеров. Медианы содержания биомаркеров в сыворотке крови у умерших и выживших больных при включении в исследо-

вание и спустя 2 нед представлены в табл. 1.

При включении больных в исследование уровень БСЖК в крови превышал ВГН у 38 (55,1%). У 7 (10,1%) пациентов наблюдалось повышение уровня БСЖК более чем в 2 раза по сравнению с ВГН. Согласно определению ИМ, предложенному Европейским кардиологическим обществом и Американской коллегией кардиологов (2000), двукратное повышение уровня маркера, менее специфичного, чем тропонины, является диагностическим критерием ИМ [16]. Таким образом, если использовать БСЖК в качестве единственного маркера некроза миокарда, следует ожидать около 10% случаев ложноположительной диагностики ИМ у больных с выраженной НК.

Не обнаружено взаимосвязи между уровнями БСЖК при включении больных в исследование и такими учитываемыми показателями, как возраст, пол пациента, размеры полостей сердца, ФВ, частота сердечных сокращений, уровень артериального давления (АД), а также наличие на исходной ЭКГ бессимптомных снижений сегмента ST или отрицательных зубцов T. Отмечалась статистически значимая слабая положительная корреляция уровня БСЖК с уровнем креатинина в первом биохимическом анализе в стационаре ($r=0,48$; $p<0,001$). Уровень креатинина был достоверно выше у больных с уровнем БСЖК, превышавшим ВГН ($138,9 \pm 57,1$ и $104,7 \pm 39,8$ мкмоль/л, $p=0,0003$). Отмечалась слабая положительная корреляция между исходными уровнями БСЖК и NT-проМНП ($r=0,3$; $p=0,009$).

Уровень БСЖК, определенный спустя 2 нед, был несколько ниже, чем при включении больных в исследование, однако это различие не было статистически значимым (медианы: 4,03 и 4,17 нг/мл соответственно; $p=0,069$). Статистически значимой корреляции уровня БСЖК, определенного через 2 нед, с другими учитываемыми показателями не выявлено. Уровень БСЖК, определенный через 2 нед, превышал ВГН у 35 (50,7%) человек и был в 2 раза выше ВГН у 8 (11,6%).

Уровень Tn I при включении больных в исследование превышал ВГН у 6 (8,7%), а через 2 нед — у 10 (14,5%). Медианы уровней Tn I при включении и через 2 нед были значительно ниже ВГН и статистически значимо не различались (медианы: 0,016 и 0,00 нг/мл соответственно, $p=0,38$). Уровни Tr I при включении и спустя 2 нед не были связаны ни с одним из учитываемых показателей.

Медиана исходного уровня NT-проМНП в крови составила 13,23 нг/мл (25-й—75-й ПР 5,95—25,89). У 67 (97,1%) больных уровень NT-проМНП превышал ВГН. Через 2 нед медиана NT-проМНП была статистически значимо ниже и составила 6,02 нг/мл (25-й—75-й ПР 2,52—12,23; $p=0,012$). Уровень NT-проМНП, превышающий ВГН, наблюдался у 62 (89,8%) человек.

Изменение уровней исследуемых биомаркеров у умерших и выживших больных. Характеристика изменений уровней биомаркеров представлена в табл. 1. Уровень БСЖК, определенный при включении в исследование и через 2 нед, статистически значимо не различался у больных с неблагоприятными событиями и без них (медианы соответственно 4,56 и 4,16 нг/мл, $p=0,69$; 4,03 и 4,00 нг/мл, $p=0,42$). Не было выявлено стати-

Таблица 1. Динамика содержания исследуемых биомаркеров*

Группы больных	БСЖК		Тн I		NT-проМНП	
	исходно	через 2 нед	исходно	через 2 нед	исходно	через 2 нед
Умершие (n=27)	4,56 (3,14–6,97)	4,03 (3,59–5,76)	0 (0–0,197)	0 (0–0,101)	15,03 (8,6–25,9)	8,65 (4,8–26,04)
Выжившие (n=42)	4,16 (3,08–6,12)	4,00 (3,05–5,16)	0 (0–0,103)	0 (0–0,074)	9,9 (5,14–25,9)	3,6 (2,25–10,63)
<i>p</i>	0,69	0,42	0,52	0,66	0,09	0,012

Примечание. * — данные представлены в виде медианы (25-й–75-й перцентиль). БСЖК — белок, связывающий жирные кислоты; Тн I — кардиоспецифичный тропонин; NT-проМНП — NT-предшественник мозгового натрийуретического пептида.

стически значимых различий между группами умерших и выживших больных по уровню Тн I как при включении в исследование, так и спустя 2 нед. Уровень NT-проМНП был выше в группе с неблагоприятными событиями, однако это различие не было статистически значимым (медианы соответственно 15,03 и 9,9 нг/мл, $p=0,09$). Измеренный через 2 нед уровень NT-проМНП был статистически значимо выше в группе с неблагоприятными событиями (медиана 8,65 и 3,60 нг/мл соответственно, $p=0,012$).

Поскольку медианы уровней БСЖК и NT-проМНП на всех этапах определения оказались выше ВГН, при помощи характеристических кривых (кривые соотношения чувствительности и специфичности) были выбраны разделительные уровни с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности исследуемых биомаркеров при прогнозировании смерти

(рис. 1). Площадь под кривой, характеризующая информативность теста, была больше для повторного определения уровней БСЖК и NT-проМНП. Кроме того, ход кривых, отражающих результаты повторного определения биомаркеров, позволял четко выделить уровни с оптимальными характеристиками. Точки, соответствующие этим уровням на кривых, наиболее удалены от контрольной диагонали, т.е. эти уровни обладают наилучшим соотношением чувствительности и специфичности для прогнозирования смерти от всех причин. Для БСЖК этот уровень составил 3,31 нг/мл (чувствительность 85,2%, специфичность 61,9%), для NT-проМНП — 3,5 нг/мл (чувствительность 85,2%, специфичность 50%) (см. рис. 1). В результате однофакторного регрессионного анализа только эти уровни продемонстрировали связь с неблагоприятным исходом. Ни один из способов не позволил выделить уровень Тн I, превышение которого было бы связано со случаями смерти в исследуемой группе.

Результаты регрессионного анализа. Для определения связи отдельных данных анамнеза, клинических и биохимических показателей с неблагоприятным прогнозом был проведен однофакторный регрессионный анализ. Он позволил выявить связь со случаями смерти 8 признаков ($p<0,1$): возраст, наличие в анамнезе ИМ, сахарного диабета, регулярный прием нитратов, эхокардиографические признаки клапанного стеноза устья аорты, периферические отеки при поступлении, уровень БСЖК $\geq 3,31$ нг/мл через 2 нед после включения в исследование, уровень NT-проМНП $\geq 3,5$ нг/мл через 2 нед (см. табл. 2).

По данным многофакторного пошагового регрессионного анализа, независимыми предикторами смерти были клапанный стеноз устья аорты (отношение шансов [ОШ] 31,67 при 95% доверительном интервале [ДИ] от 6,11 до 164,00) и уровень NT-проМНП $\geq 3,5$ нг/мл

Таблица 2. Показатели, связанные с неблагоприятным прогнозом, по данным однофакторного регрессионного анализа

Показатель	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>
Сахарный диабет в анамнезе	3,00	0,924–9,740	0,068
ИМ в анамнезе	3,90	1,146–13,345	0,029
Возраст	1,05	1,002–1,105	0,043
Прием в анамнезе нитратов	3,34	1,090–10,219	0,035
Признаки стеноза АК на ЭхоКГ	29,25	5,726–149,406	0,0001
Периферические отеки	3,00	0,947–9,449	0,062
Уровень NT-проМНП $\geq 3,5$ нг/мл через 2 нед	5,75	1,694–19,515	0,005
Уровень БСЖК $\geq 3,31$ нг/мл через 2 нед	3,54	1,033–12,117	0,044

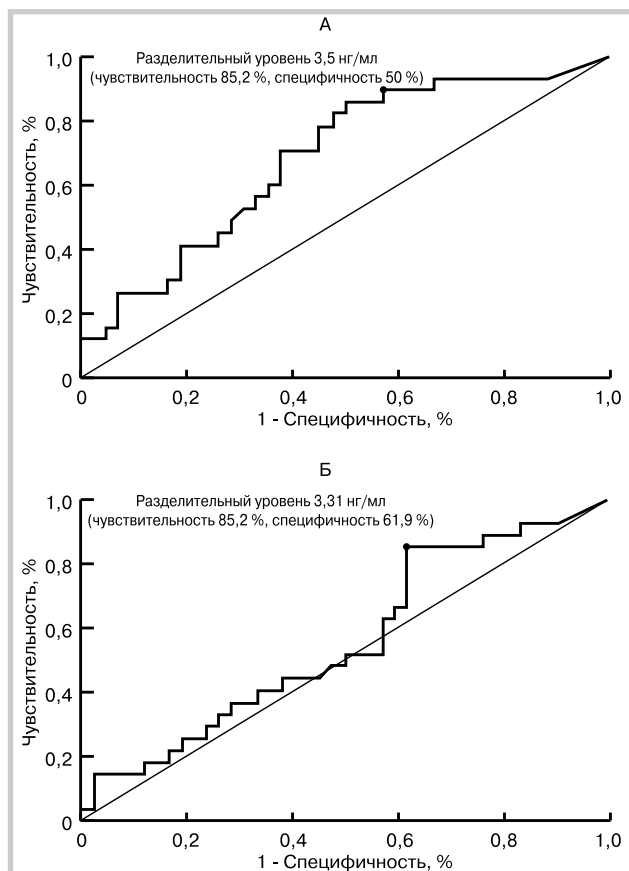


Рис. 1. Характеристические кривые для NT-проМНП (А) и БСЖК (Б) через 2 нед за время наблюдения (6–12 мес). NT-проМНП — NT-предшественник мозгового натрийуретического пептида; БСЖК — белок, связывающий жирные кислоты.

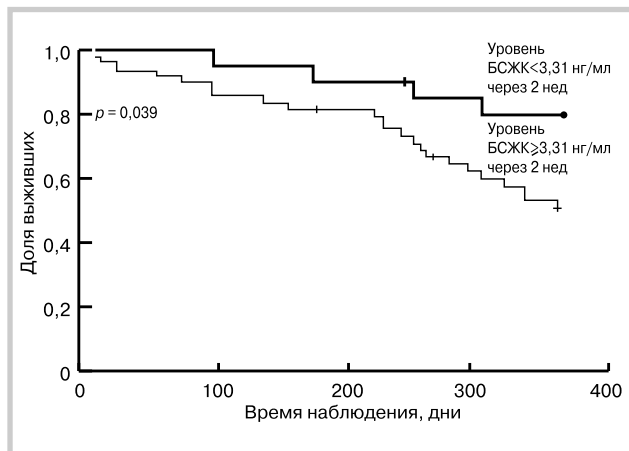


Рис. 2. Кривые выживаемости Каплана—Майера для БСЖК через 2 нед.

БСЖК — белок, связывающий жирные кислоты.

через 2 нед после включения в исследование (ОШ 5,75 при 95% ДИ от 1,69 до 19,52).

В ходе изучения выживаемости в группе с содержанием БСЖК и NT-проМНП при повторном определении, равном или превышающем выделенные разделительные значения, и в группе без такого повышения получены кривые Каплана—Майера, представленные на рис. 2. Выживаемость в группе больных с уровнем NT-проМНП 3,5 нг/мл и более была значительно ниже, чем у больных без такого повышения (кривые выживаемости заметно расходятся на протяжении всего периода наблюдения). Выживаемость больных в группе с повышенным уровнем БСЖК ($\geq 3,31$ нг/мл) была также ниже, чем у больных без повышения этого маркера (однако расхождение кривых менее выражено). Логранговый тест подтвердил статистическую значимость наблюдаемых различий по выживаемости больных с повышением уровней NT-проМНП и БСЖК и больных без повышения (соответственно $p=0,0049$ и $p=0,039$).

Обсуждение

В ряде исследований маркеры некроза миокарда, в частности кардиоспецифичные тропонины, являлись мощными предикторами осложнений у больных с сердечной недостаточностью, однако исследователи ранее не ставили целью максимальное исключение случаев ОКС [17—19]. В настоящей работе критерии включения были сформулированы так, чтобы тщательно выделить больных с изолированной сердечной недостаточностью. Практическое отсутствие среди включенных больных лиц с ОКС подтверждает тот факт, что за 2-недельный период между двумя процедурами взятия образцов крови не отмечено не только случаев смерти и ИМ, но и эпизодов затяжных ангинозных болей в покое.

Определенная при ЭхоКГ ФВ не явилась решающим предиктором смерти, возможно, из-за того, что практически у всех больных была низкая ФВ (медиана 28%). Сходные результаты в группах больных с очень низкой ФВ получены другими исследователями [20—22].

Ожидаемой была сильная прогностическая значимость содержания в крови NT-проМНП — наиболее чувствительного маркера наличия и степени тяжести НК. Опре-

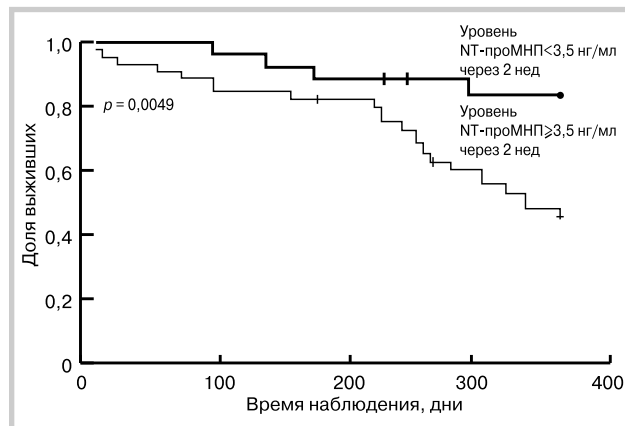


Рис. 3. Кривые выживаемости Каплана—Майера для NT-проМНП через 2 нед.

NT-проМНП — NT-предшественник мозгового натрийуретического пептида.

деление разделительного уровня этого маркера с помощью характеристической кривой оказалось необходимым потому, что уровень его в группе был очень высок — нужно было выделить величину показателя, обладающую максимальной прогностической мощностью в отношении смерти для включения в регрессионный анализ.

Наиболее важным наблюдением относительно NT-проМНП является то, что большим прогностическим значением обладал уровень этого маркера, измеренный не при поступлении в стационар, а ближе к выписке из него (через 2 нед). Видимо, сохраняющееся, несмотря на активное лечение, повышение этого маркера прогностически наиболее неблагоприятно.

Небольшое повышение содержания БСЖК наблюдалось у 55% больных с утяжелением НК. Однако двукратное повышение уровня биомаркера, которое принимается за критерий ИМ, в обследованной группе встречалось редко (в 10% случаев). Уровень Тн I повышался в 8,7% случаев. Таким образом, НК, хотя и сопровождается небольшим повышением уровня БСЖК, не может служить серьезным препятствием применения маркера для диагностики ИМ. Причина повышения уровня БСЖК у больных при утяжелении НК и сохранения этого повышения у некоторых больных спустя 2 нед неясна, как и причина повышения у таких больных кардиоспецифичных тропонинов. Наличие корреляции уровня БСЖК с уровнем креатинина наводит на мысль об ослаблении выделения этого маркера почками у больных с НК.

Несмотря на отчетливую связь с неблагоприятным исходом при НК, уровень БСЖК не может быть рекомендован для использования в практике при оценке прогноза у таких больных, поскольку сильно уступает уровню NT-проМНП и не является независимым предиктором.

Ограничения работы. Группа больных, которые участвовали в настоящем исследовании, характеризовалась большой долей лиц с эхокардиографическими признаками стеноза аорты. Следует отметить, что клапанный стеноз устья аорты на ранних этапах работы диагностировался только на основании уменьшения раскрытия аортального клапана при наличии изменений его створок. Допплеровское исследование на этом этапе было недоступно. Такая диагностика клапанного стеноза

устья аорты не точна, так как снижение раскрытия створок аортального клапана часто обусловлено не стенозом, а низкой ФВЛЖ. Возможно, это явилось причиной необычно большого числа больных с клапанным стенозом устья аорты в обследуемой группе и сильной прогностической способности этого признака, в действительности объединившего в себе 3 признака: собственно клапанный стеноз, атеросклероз клапана аорты, и низкую ФВ.

Другим ограничением работы является недостаточно точная верификация причины смерти из-за отсутствия аутопсии и недостаточной информированности родственников. В такой ситуации в качестве главной конечной точки могла быть использована только смерть от всех причин.

ЛИТЕРАТУРА

- Glatz J.F., van Bilsen M., Paulussen R. et al. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. *Biochim Biophys Acta* 1988;961:148—152.
- Glatz J.F., Van der Vusse G.J. et al. Fatty acid-binding protein as marker of muscle injury: experimental finding and clinical application. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997;111:292—294.
- Morrow D.A., Cannon C.P., Jesse R.L. et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2007;115:356—375.
- Трифонов И.Р., Катруха А.Г., Грацианский Н.А. Раннее выявление некроза миокарда с помощью определения содержания сердечного белка, связывающего жирные кислоты в сыворотке крови больных с острыми коронарными синдромами. Пособие для врачей. М 2004;10—14.
- Glatz J.F.C., Hastrup B., Hermens W.T. et al. Fatty acid-binding protein and the early detection of acute myocardial infarction: The EUROCARDI multicenter trial (abstract). *Circulation* 1997;96:1215.
- Van Nieuwenhoven F.A., Kleine A.H., Wodzig K.W. et al. Discrimination between myocardium and skeletal muscle injury by assessment of the plasma ratio of myoglobin over fatty acid-binding protein. *Circulation* 1995;92:2848—2854.
- Abe S., Okino H., Lee S. et al. Human heart fatty acid-binding protein. A sensitive and specific marker of coronary reperfusion (abstract). *Circulation* 1991;84:291.
- Ishii J., Nagamura Y., Nomura M. et al. Early detection of successful coronary reperfusion based on serum concentration of human heart-type cytoplasmic fatty acid binding protein. *Clin Chem Acta* 1997;262:13—27.
- Трифонов И.Р., Катруха А.Г., Явелов И.С. и др. Нестабильная стенокардия: сравнительное изучение прогностической значимости сердечного тропонина I и белка, связывающего жирные кислоты. *Кардиология* 1999;9:41—47.
- 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. *AHA Scientific sessions 2002*; Abstract 2259.
- Sato Y., Kita T., Takatsu Y., Kimura T. Biochemical markers of myocyte injury in heart failure. *Heart* 2004;90:1110—1113.
- Niizeki T., Takeishi Y., Arimoto T. Heart-type fatty acid-binding protein is more sensitive than troponin T to detect the ongoing myocardial damage in chronic heart failure patients. *J Card Fail* 2007;13:120—127.
- Katrukha A., Bereznikova A., Filatov V. et al. Development of sandwich time-resolved immunofluorometric assay for the quantitative determination of fatty acid-binding protein (FABP) (Abstract). *Clin Chem* 1997;43:S106.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М: Практика 1999.
- Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Пер. с англ. М: МедиаСфера 1998.
- Alpert J., Thygesen K. Myocardial Infarction Redefined. *JACC* 2000;36:959—969.
- Perna E.R., Macin S.M. et al. Importance of early combined N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin T measurements for long-term risk stratification of patients with decompensated heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1230—1240.
- Nellessen U., Goder S. et al. Serial analysis of troponin I levels in patient with ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2006;29:219—224.
- Liu Z.Q., Cui L.Q. et al. Association between serum cardiac troponin I and myocardial remodeling in patients with chronic heart failure. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2006;34:437—439.
- van den Broek S.A., van Veldhuisen D.J., de Graeff P.A. et al. Comparison between New York Heart Association classification and peak oxygen consumption in the assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;70:359—363.
- The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for Diagnosis*. 6th ed. Boston, Mass: Little Brown; 1964.
- Vasan R.S., Larson M.G., Benjamin E.J. et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: Prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948—1955.

Поступила 20.06.07