

Б.Г. Андрюков¹, В.Г. Сейидов², Т.П. Габасова¹,
Е.А. Гельман¹, Н.В. Сергеева¹, И.Н. Федосеева¹

Исследование в крови уровня белка, связывающего жирные кислоты, как предиктора осложнений острого инфаркта миокарда

¹Военно-морской клинический госпиталь Тихоокеанского флота, Владивосток

²Владивостокский государственный медицинский университет, Владивосток

Резюме. Рассматриваются диагностические возможности исследования в крови пациентов с инфарктом миокарда белка, связывающего жирные кислоты, и оценка его уровня как предиктора осложнений острого коронарного синдрома. На основании исследования динамики уровней белка, связывающего жирные кислоты в крови при осложненных и неосложненных формах течения острого инфаркта миокарда показано, что повышение его содержания в первые 6 часов после развития острого коронарного синдрома является надежным ранним тестом, свидетельствующим о повреждении миокарда. Повышенное содержание белка, связывающего жирные кислоты в течение первых 3 суток после инфаркта миокарда является предиктором ранних и поздних осложнений, связанных с повторной ишемией миокарда.

Ключевые слова: белок, связывающий жирные кислоты, инфаркт миокарда, ишемия миокарда, предиктор.

Введение. В основной спектр современных кардиальных маркеров входят тропонины (ТрТ), миоглобин (Мг) и МВ-фракция креатинкиназы (СК-МВ) [1, 3, 6]. Однако, несмотря на это, не существует «идеального» кардиального маркера, который был бы высокочувствителен и информативен на ранних стадиях развития патологического процесса. Указанные тесты имеют выраженную диагностическую чувствительность, а их диагностическая информативность зависит от сроков развития острой ишемии миокарда и частоты определения их содержания с крови. Они рекомендованы для использования в повседневной практике, но повышаются достаточно поздно – только через 3–8 ч после начала симптомов заболевания [2, 7, 10].

Применение современных кардиомаркеров имеет известные ограничения, связанные с недостаточной специфичностью [3, 4, 12]. В 90-х годах прошлого столетия в качестве раннего маркера повреждения миокарда J.F. Glatz с соавт. [9] был предложен миокардиальный белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК). Этот цитозольный белок, активно изучаемый в последние годы маркер некроза миокарда, специализируется на транспорте жирных кислот, в значительном количестве содержится в кардиомиоцитах и его уровень в сыворотке повышается раньше других биомаркеров. БСЖК имеет небольшую молекулярную массу (15 кД), чем обусловлено его быстрое поступление в кровь после некроза миокарда [2, 5, 11]. Высокие чувствительность и специфичность БСЖК определили повышенный интерес к этому маркеру, в качестве альтернативы миоглобину для ранней диагностики острого инфаркта миокарда (ОИМ), однако

до сих пор у кардиологов и специалистов лабораторий нет единого мнения об эффективности использования данного маркера при диагностике острого коронарного синдрома.

В исследованиях J.F. Glatz et al. [9] и R. Donnelly et al. [8], проведенных на больших группах пациентов с острым инфарктом миокарда, показано, что динамика нарастания уровня миокардиального белка наиболее выражена в первые часы после развития ангинозного приступа, то есть подобна миоглобину. В более поздних проспективных исследованиях, выполненных H. Liu et al. [11] и N. Kilcullen et al. [10], также было показано, что возвращение к нормальному уровню БСЖК происходит через 12–24 ч после начала ишемии, а у больных с острым инфарктом миокарда в период до 4 ч от начала развития клиники заболевания чувствительность уровня БСЖК была достоверно ($p < 0,05$) выше таковой ТрТ.

При схожей с миоглобином чувствительности, высокая специфичность миокардиального белка, а также прогностическая ценность определения содержания БСЖК в течение первых 3 суток после развития ОИМ расширяет его диагностические рамки. Известно, что в первые часы развития ОИМ БСЖК превосходит традиционные биомаркеры ТрТ и СК-МВ по чувствительности, а Мг – по специфичности [2, 4, 7]. Имея небольшую молекулярную массу, этот цитозольный белок способен быстро попадать в кровь, по-видимому, уже на стадии циркуляторной гипоксии и последующей гибернации миокарда, которая предшествует ишемическому цитолизу кардиомиоцитов. Это положение подтверждают данные J.F. Glatz, et al.

[9], которые впервые обнаружили повышение содержания БСЖК в крови у больных с острым ишемическим инсультом. По данным И.Р. Трифонова с соавт. [4], 50% ишемический инсульт развивается по кардиоцеребральному типу на фоне отсутствия клинических и электрокардиографических признаков некроза миокарда. У большинства больных выявлены только функциональные нарушения сердечной деятельности, свидетельствующие о гипертонии миокарда.

Цель исследования. Изучение динамики содержания БСЖК в плазме крови при осложненных и неосложненных формах течения ОИМ, а также прогностической возможности использования данного маркера.

Материалы и методы. В течение 2006–2011 гг. в 1477 военно-морском клиническом госпитале Тихоокеанского флота было обследовано 216 пациентов с ОИМ (179 мужчин и 37 женщин, средний возраст – 49,8±8,1 лет). Средний срок поступления больных в стационар составил 3,9±2,5 ч после начала болевого приступа. 72 пациентам был проведен системный тромболизис. Среднее время реперфузии миокарда составило 4,3±3,3 ч. Осложненное течение острого ИМ наблюдалось у 27 пациентов. Все случаи ИМ с подъемом сегмента ST были верифицированы клинически с учетом наличия интенсивного ангинозного приступа длительностью более 30 мин, электрокардиографическими признаками повреждения и некроза, а также повышением кардиоселективных маркеров (ТрТ, КК-МВ и Мг). Для контроля исследовалась донорская плазма у 30 человек аналогичного возрастного диапазона.

Исследование проводили при поступлении больного спустя 6, 12 и 24 ч., на вторые и третьи сутки после начала болевого приступа. Определялись уровни БСЖК, Мг, ТрТ и КК-МВ.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ «Statistica 5.5». На первом этапе рассчитывали групповые показатели описательной статистики (Microsoft Office Excel 2003): среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней (m). Соответствие формы распределения нормальному проверяли, используя критерий Колмогорова – Смирнова. Оценку разности между генеральными долями (частотами) проводили исходя из разности между выборочными долями (частотами) с помощью t-критерия Стьюдента. Нулевую гипотезу отвергали в случае $p < 0,05$. При выборе статистических процедур учитывались методологические требования Международного конгресса по гармонизации GGP «Статистические принципы для клинических исследований» (1998).

Результаты и их обсуждение. У всех больных с осложненным течением ОИМ при поступлении уровень БСЖК в крови был достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у больных с неосложненным течением (47,4±12,2 и 26,5±6,2 нг/мл соответственно), таблица.

Таблица
Динамика содержания в крови БСЖК у больных с ОИМ, n=216

Время взятия крови после начала заболевания	Содержание БСЖК при ОИМ, нг/мл		p
	Осложненное течение	Неосложненное течение	
При поступлении	47,4±11,2	26,5±6,2*	<0,05
Через 6 ч	99,1±14,4	37,8±9,5**	<0,01
Через 12 ч	71,3±12,2	30,3±9,3**	<0,01
Через 24 ч	51,5±9,9	23,7±6,3*	<0,05
На 2-е сутки	30,2±10,1	20,8±6,5	–
На 3-и сутки	26,3±4,9	18,2±5,8	–

Примечание: * – $< 0,05$; ** – $< 0,01$.

Установлено, что максимальное повышение содержания БСЖК в крови у всех больных ОИМ наблюдалось в первые 6 часов после возникновения болевого приступа и постепенное его снижение к 12 и 24 ч (79,6 и 88,6% пациентов соответственно).

Динамика содержания Мг у пациентов с осложненным и неосложненным течением ОИМ была сходна с кинетикой БСЖК: уровень Мг повышался через 1–2 ч после начала болевого приступа, достигая максимума через 4–6 ч и возвращался к нормальным значениям через 18–24 ч. Однако значимость различий в группах пациентов с разными формами течения ОИМ в течение первых 3-х суток не превышала $< 0,05$.

У 17 (62,96%) из 27 пациентами с осложненными формами ОИМ в течение 3-х суток и более после успешно проведенного системного тромболизиса сохранялось повышенное содержание БСЖК в крови. При этом у части больных уровень БСЖК достигал диагностических дня некроза миокарда значений. Ретроспективное наблюдение за больными этой группы (10 мужчин и 1 женщина) показало, что все они находились в возрастной категории моложе 50 и старше 70 лет (3 и 8 человек соответственно). В течение года после выписки из стационара эти пациенты неоднократно (2–4 раза) находились на стационарном лечении с прогрессированием ишемической болезни сердца, постинфарктной стенокардией, прогрессированием систолической и диастолической функции левого желудочка, динамическими систолической и диастолической дисфункциями левого желудочка. У 6 (54,55%) пациентов был диагностирован повторный ОИМ в 3 случаях с летальным исходом. Таким образом, у больных с осложненной формой ОИМ формируется застойная сердечная недостаточность.

У 11 больных с неосложненной формой ОИМ после тромболизиса при стабилизации электрокардиографических показателей и показателей гемодинамики отмечено стабильно повышенное содержание БСЖК

на протяжении первых 3-х суток. При этом во всех случаях у пациентов в течение 1 месяца диагностированы повторный инфаркт миокарда (n=6; 54,6%), острая левожелудочковая недостаточность (n=4; 36,4%), нарушения ритма и проводимости (n=7; 63,6%), летальный исход (n=3; 27,3%).

В обеих группах больных максимальные значения содержания БСЖК и Мг не коррелировали с тяжестью кардиологического синдрома и функциональными исходами. У 4 больных, у которых ОИМ развился в соматических отделениях госпиталя, были выявлены повышенные уровни БСЖК и Мг с течение первых 30 мин после ангинозного приступа, до или на фоне неопределенных изменений электрокардиограммы. Полученные результаты подтверждаются ранее проведенными исследованиями [1, 4, 5].

Полагаем, что прогностическое значение повышенного уровня БСЖК, по-видимому, связано с развитием в миокарде состояния станнинга, выраженность которого находится в прямой связи с выраженностью и длительностью острой циркуляторной гипоксии даже на фоне успешного тромболитизиса. На клеточном уровне развитие станнинга связывается с нарушением проницаемости клеточных мембран кардиомиоцитов, что биохимически проявляется продолжающимся выходом в кровь и повышением уровня цитозольного БСЖК. Известно, что состояние станнинга ведет к неуклонному угнетению насосной функции сердца и прогрессированию сердечной недостаточности.

Выводы

1. Повышение в крови БСЖК в первые часы после развития острого коронарного синдрома является надежным ранним тестом, свидетельствующим о повреждении миокарда.

2. Повышенное содержание миокардиального белка в течение первых 3-х суток после ОИМ является предиктором ранних и поздних осложнений, связанных с повторной ишемией миокарда.

Литература

1. Андрюков, Б.Г. Уровень в крови белка, связывающего жирные кислоты, в первые часы после острой ишемии миокарда после проведения успешного тромболитизиса: прогноз и рискметрия осложнений / Б.Г. Андрюков [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 2. – С. 15–17.
2. Дементьева, И.И. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, в оценке повреждений миокарда в кардиологии и кардиохирургии / И.И. Дементьева, Ю.А. Морозов, М.А. Чарная // Врач скорой помощи. – 2010. – № 1. – С. 53–57.
3. Рябов, В.В. Определение белка, связывающего жирные кислоты, в диагностике острого инфаркта миокарда / В.В. Рябов, Т.Е. Сулова, В.А. Марков // Бюлл. СО РАМН. – 2005. – Т. 117, № 3. – С. 26–29.
4. Трифионов, И.Р. Характеристика сердечного белка, связывающего жирные кислоты, как маркера некроза миокарда в часто встречающихся клинических ситуациях: дисс. ... д-ра мед. наук / И.Р. Трифионов. – М., 2009. – 334 с.
5. Brogan, G. X. Jr. Managing pain in the emergency room / G. X. Jr. Brogan // Eur. heart j. – 2000. – № 2. – P. 15–21.
6. Collinson, P.O. Troponin T or troponin I or CK-MB (or none?) / P.O. Collinson // Eur. heart j. – 1998. – Vol. 19 (3). – P. 16–24.
7. Chmurzynska, A. The multigene family of fatty acid binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism / A. Chmurzynska // J. appl. genet. – 2006. – Vol. 47 (1). – P. 39–48.
8. Donnelly, R. Cardiac troponins: IT upgrade for the heart / R. Donnelly, M. W. Millar-Craig // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 537–539.
9. Glatz, J.F. Fatty acid-binding protein and the early detection of acute myocardial infarction / J.F. Glatz, G. Vusse, M. Simmeoons // Clin. chim. acta. – 1998. – Vol. 272. – P. 87–90.
10. Kilcullen, N. Heart type acid binding protein predicts long-term mortality after acute coronary syndrome and identifies high-risk patients across the range of troponin values / N. Kilcullen, K. Viswanathan, R. Das // J. Am. coll. card. – 2007. – Vol. 50 (1). – P. 2061–2067.
11. Liu, H. Heart fatty acid binding protein in rapid evaluation of myocardial damage following valve replacement surgery / H. Liu, G.H. Dong, B. Xu // Clin. chim. acta. – 2005. – Vol. 356 (1–2). – P. 147–153.
12. Varghese, D. A prospective randomized study to evaluate changes in FABP as a novel marker of myocardial necrosis in patients undergoing coronary revascularization with and without cardiopulmonary bypass / D. Varghese, B. Varghese, M. Pelters // Indian j. thorac. cardiovasc. surg. – 2007. – Vol. 23 (1). – P. 63.

B.G. Andryukov, V.G. Seyidov, T.P. Gabasova, E.A. Gelman, N.V. Sergeeva, I.N. Fedoseeva

Study in blood levels of fatty acid-binding protein, as predictor of complications of acute myocardial infarction

Abstract. We considered diagnostic possibilities of research for fatty acid-binding protein in blood of patients with myocardial infarction, and estimation of its level as a predictor of complications of acute coronary syndrome. Studies of protein binding fatty acids levels dynamics in blood during complicated and uncomplicated forms of acute myocardial infarction demonstrated that high levels of analyte in the first 6 hours after development of acute coronary syndrome is a reliable early test, testifying damaged myocardium. Elevated levels of fatty acid-binding protein during the first 3 days after myocardial infarction is a predictor of early and late complications associated with repeated myocardial ischemia.

Key words: protein binding fatty acids, myocardial infarction, myocardial ischemia, predictor.

Контактный телефон: (423) 253-94-43; e-mail: andrukov_bg@mail.ru