БЕЛКОВЫЕ МАРКЕРЫ КАРДИОНЕКРОЗА В ДИНАМИКЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Михаил Иванович ВОЕВОДА^{1,2,3}, Наталья Николаевна ЯРОХНО¹, Маргарита Витальевна КРУЧИНИНА^{1,4}, Юлия Игоревна РАГИНО¹, Владимир Николаевич КРУЧИНИН⁵, Константин Юрьевич НИКОЛАЕВ^{1,3}

¹ НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН 630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

³ Новосибирский государственный университет 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

⁴ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Целью настоящего исследования явилось сопоставление и анализ эффективности белковых маркеров некроза миокарда – сердечного белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК) и МВ-фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК) в динамике острого коронарного синдрома. Материал и методы. Проведено обследование 49 пациентов $(57,1 \pm 11,0 \text{ года})$, в том числе 36 мужчин (73,5 %), поступивших в Городскую клиническую больницу № 34 г. Новосибирска с подозрением на острый коронарный синдром. Содержание сБСЖК в цельной венозной крови оценивали у всех пациентов при поступлении в стационар с помощью иммунохроматографического экспресс-теста «КардиоБСЖК» (НПО «Биотест», г. Новосибирск) с чувствительностью 15 нг/мл. Концентрацию МВ-КФК в крови определяли многократно в первые 48 ч от начала клинических проявлений заболевания с использованием иммунохемилюминесцентного анализа. Результаты и их обсуждение. У пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) уровень МВ-КФК через 6-24 ч, а также через 24-48 ч от начала боли был существенно выше, чем у больных без ИМ. Содержание сБСЖК ≥15 нг/мл, определенное у большинства пациентов в первые 6 ч от начала болевого синдрома, зафиксировано значительно чаще при ИМ, чем в его отсутствие. С помощью парциального корреляционного анализа определено, что возраст влиял на связь ИМ с МВ-КФК через 6-24 ч от начала боли (что, вероятно, связано с увеличением влияния ряда факторов, модулирующих уровень белковых кардиомаркеров, с возрастом), а корреляция ИМ с МВ-КФК через 24-48 ч от начала боли от этого фактора не зависела (r = 0.322, p = 0.046). В регрессионной модели ($\chi^2 = 13.6$; p = 0.001) выявлено, что уровень сБСЖК 15 нг/мл и более независимо от возраста (p = 0,006) ассоциирован с наличием у пациентов ИМ, что подтверждает сведения о высокой значимости выявления данного уровня сБСЖК в ранней диагностике ИМ.

Ключевые слова: белковые маркеры, кардионекроз, острый коронарный синдром, динамика, возраст.

Воевода М.И. – д.м.н., проф., академик РАН, руководитель НИИТПМ, зам. директора по научной работе ИЦиГ СО РАН, проф. кафедры фундаментальной медицины НГУ

Ярохно Н.Н. – д.м.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории неотложной терапии

Кручинина М.В. – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии,

доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней

Рагино Ю.И. – д.м.н., проф., член-кор. РАН, зам. руководителя по научной работе, главный научный соттудник лаборатории клинических биохимических и гормональных

главный научный сотрудник лаборатории клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний

Кручинин В.Н. – к.х.н., научный сотрудник лаборатории эллипсометрии

Николаев К.Ю. – д.м.н., главный научный сотрудник, зав. лабораторией неотложной терапии, проф. кафедры внутренних болезней

⁵ Институт физики полупроводников им. А.В. Ржанова СО РАН 630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 13

Известно, что около 50 % пациентов с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) в момент госпитализации не имеют диагностических изменений ЭКГ [5]. Кроме того, достаточно часто встречаются атипичные и малосимптомные (безболевые) варианты дебюта инфаркта миокарда (ИМ), которые приводят к диагностическим ошибкам и являются частой причиной задержки начала адекватного лечения. Поэтому особенно важно своевременно и тщательно обследовать для выявления ИМ тот контингент пациентов, у которого вероятность атипичного начала заболевания особенно велика [1].

Различные рекомендации и стандарты медицинской помощи больным с ИМ включают обязательное исследование белковых маркеров некроза миокарда. Однако практическое применение рекомендованных кардиомаркеров в ранней диагностике острого ИМ имеет ряд существенных недостатков вследствие низкой специфичности (миоглобин) и относительно позднего повышения (тропонины) [3]. В настоящее время определено, что сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК), является цитоплазматическим белком, который при нарушении целостности кардиомиоцитов быстро поступает в кровь, и его содержание может служить диагностическим признаком ишемии миокарда. В проведенных ранее исследованиях установлено, что динамика нарастания содержания сБСЖК наиболее выражена в первые часы после развития ОКС, так что он может быть использован для ранней диагностики ИМ [3, 6, 7]. Однако в большинстве ранее проведенных исследований по диагностике ОКС сБСЖК сопоставлялся с тропонинами. Так, в многоцентровом российском исследовании «ИС-ПОЛИН» у 1049 пациентов, госпитализированных с подозрением на ОКС со сроком клинических проявлений от 1 до 12 ч, чувствительность теста на сБСЖК при диагностике ИМ была выше таковой теста на тропонин I на 19–73 % [2]. При этом недостаточно изучена диагностическая значимость сБСЖК в сравнении с другим «золотым стандартом» кардионекроза, MB-фракцией креатинфосфокиназы (МВ-КФК). В связи с этим целью настоящего исследования явилось сопоставление содержания в крови белковых маркеров некроза миокарда сБСЖК и МВ-КФК в динамике острого коронарного синдрома.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 49 пациентов, поступивших в Городскую клиническую больницу \mathbb{N}_2 34 г. Новосибирска с подозрением на ОКС. Средний возраст пациентов составил 57,1 \pm

 \pm 11,0 года ($M \pm SD$), среди них было 36 мужчин (73,5 %). Критериями включения в исследование являлись: возраст старше 18 лет; наличие типичного приступа ангинозных болей длительностью более 20 мин или его эквивалентов, сопровождающегося или не сопровождающегося изменениями на ЭКГ; временной промежуток от 1 до 12 ч от начала ангинозного приступа; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения служили: перенесенный в предшествующие 30 сут ИМ; перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения за 30 дней до включения в исследование; тяжелое нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/ мин): хирургические вмешательства за 30 дней до включения в исследование; обширные ожоги 2-3-й степени, массивные ранения и травмы в предыдущие 30 дней; чрескожные коронарные вмешательства или электроимпульсная терапия, выполненные в предшествующие 30 дней до включения в исследование; беременность или период лактации; злокачественные новообразования 4-й стадии. У 38 пациентов (77.5 %) верифицирован ИМ, у 11 (22,5 %) его не выявлено. Среди больных без ИМ у девяти (18,4 %) диагностирована нестабильная стенокардия, у одного (2,0 %) - тромбоэмболия легочной артерии и у одного (2,0 %) – ухудшение артериальной гипертонии.

Исследование выполнено с одобрения Комитета биомедицинской этики НИИ терапии и профилактической медицины (протокол № 15 от 10.04.2018). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Содержание сБСЖК в цельной венозной крови оценивалось у всех пациентов при поступлении в стационар с помощью иммунохроматографического экспресс-теста «КардиоБСЖК» (НПО «Биотест», г. Новосибирск), чувствительность которого составляет 15 нг/мл [6]. Определение МВ-КФК проводилось многократно в промежутках времени 1–3, 3–6, 6–24 и 24–48 ч от начала клинических проявлений заболевания с использованием иммунохемилюминесцентного анализа.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакета программ SPSS 10.05. Характер распределения количественных признаков определяли методом Колмогорова — Смирнова. В случае нормального распределения вычисляли среднее значение (*M*) и стандартное отклонение (SD), при сравнении использовали *t*-тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычисляли медиану (Me), нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили, при сравнении использовали тест Манна — Уитни.

Связи между признаками оценивали с помощью парциального корреляционного анализа и бинарной логистической регрессии. При оценке качественных признаков использовали критерий χ^2 . Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице представлены результаты сопоставления пациентов с наличием и отсутствием ИМ. Они не различались по возрасту и доле больных мужского пола. Выявлено, что у пациентов с ИМ уровень МВ-КФК через 6–24 ч, а также через 24-48 ч от начала боли был существенно выше. чем у больных без ИМ. Содержание сБСЖК 15 нг/мл и более, определенное у большинства пациентов в первые 6 ч от начала болевого синдрома, зафиксировано значительно чаще при ИМ, чем в его отсутствие. Для оценки влияния возраста на ассоциации ИМ с МВ-КФК через 6-24 и 24–48 ч от начала боли проведен парциальный корреляционный анализ. Определено, что возраст влиял на связь ИМ с МВ-КФК через 6-24 ч от начала боли (ассоциация теряла достоверность при включении переменной возраста в модель анализа – r = 0,200; p = 0,229), а корреляция ИМ с МВ-КФК через 24–48 ч от начала боли от этого фактора не зависела (r = 0.322; p = 0.046). С помощью бинарной логистической регрессии оценено влияние возраста пациентов на связь ИМ с уровнем сБСЖК 15 нг/мл и более, и в регрессионной модели ($\chi^2 = 13,6$; p = 0,001) выявлено, что последний независимо от возраста (p = 0,006) ассоциирован с наличием у пациентов ИМ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время для диагностики ИМ рекомендуется максимально быстрое определение белковых маркеров кардионекроза с высокой чувствительностью и специфичностью, таких как сердечные тропонины и МВ-КФК [8, 10]. Однако их диагностические значения достигаются, как правило, не ранее чем через 6-8 ч от начала заболевания, что подтверждается результатами настоящего исследования. Нами продемонстрировано повышенное содержание МВ-КФК у пациентов с ИМ через 6-48 ч после начала болевого синдрома по сравнению с больными без ИМ. Однако на прямую связь ИМ с концентрацией МВ-КФК через 6-24 часа от начала клинических проявлений заболевания существенно влиял возраст пациента. Вероятно, это связано с тем, что с возрастом увеличивается влияние ряда факторов, модулирующих уровень белковых кардиомаркеров. К этим факторам относятся сердечная недостаточность, тахиаритмии, гипотиреоз, скорость клубочковой фильтрации и др. [4, 9, 11]. Полученные нами данные подтверждают сведения о высокой значимости выявления уровня сБСЖК 15 нг/мл и более в ранней диагностике ИМ [3, 6, 9]. Следует отметить, что сведений об отсутствии влияния на этот белковый кардиомаркер возрастного фактора в литературе мы не обнаружили.

ТаблицаРезультаты сопоставления уровня МВ-КФК, сБСЖК в динамике у пациентов с наличием
или отсутствием ИМ

Показатель	Пациенты с ИМ (n = 38)	Пациенты без ИМ (<i>n</i> = 11)	p
Возраст, лет $(M \pm SD)$	$56,3 \pm 10,0$	$59,6 \pm 14,2$	0,383
Мужской пол, <i>n</i> (%)	30 (78,9)	6 (54,5)	0,112
Содержание MB-КФК через 1–3 ч от начала боли, Ед/л	31,5 [22,7; 43,7]	23,7 [13,6; 67,6]	0,536
Содержание МВ-КФК через 3–6 ч от начала боли, Ед/л	27,6 [20,5; 42,0]	14,7 [13,5; 51,3]	0,210
Содержание МВ-КФК через 6–24 ч от начала боли, Ед/л	109,9 [43,9; 191,0]	18,0 [14,6; 48,7]	0,018
Содержание МВ-КФК через 24–48 ч от начала боли, Ед/л	90,3 [37,3; 192,6]	17,5 [14,2; 21,3]	< 0,001
Время от начала боли до определения сБСЖК, мин	262,5 [154,2; 315,0]	257,0 [166,0; 350,0]	0,783
Содержание сБСЖК 15 нг/мл и более, n (%)	25 (65,8)	1 (9,1)	< 0,001

Примечание. Содержание МВ-КФК и время от начала боли до определения сБСЖК представлено медианой и верхним и нижним квартилями (Me [Q1; Q3]).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, раннее повышение уровня сБСЖК до 15 нг/мл и более, определяемое у большинства пациентов с ИМ в первые 6 ч от начала болевого синдрома, отмечается значительно чаще, чем у больных без ИМ. При этом в отличие от другого белкового кардиомаркера МВ-КФК, содержание которого увеличивается при кардионекрозе позднее, на ассоциацию сБСЖК с ИМ возрастной фактор не оказывает существенного влияния. В связи с полученными результатами представляется перспективным исследование других тканеспецифических макромолекул, в частности мРНК, при остром инфаркте миокарда во временном диапазоне.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи декларируют, что не имеют конфликта интересов, связанных с материалами данной статьи.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках государственного задания по интеграционному проекту (0324-2018-0040) «Разработка новых способов экспресс-диагностики заболеваний человека на основе детекции органоспецифических маркеров с помощью современных физических и физико-химических подходов».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Зырянова А.В., Ярохно Н.Н., Николаев К.Ю. Эффективность иммунохроматографического теста определения белка, связывающего жирные кислоты, при ранней дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома // Патол. кровообращения и кардиохирургия. 2010. (4). 46–50.
- 2. Мартынов А.И., Воевода М.И., Арутюнов Г.П., Кокорин В.А., Спасский А.А. Клиническая эффективность ранней диагностики острого инфаркта миокарда с помощью белка, связывающего жирные кислоты // Рос. кардиол. журн. 2012. 17. (3). 7–11.
- 3. Мартынов А.И., Спасский А.А., Арутюнов Г.П., Велиев С.Н., Воевода М.И., Гафаров В.В., Герасимов С.П., Кокорин В.А., Карпов Р.С., Марков В.А., Михайлов А.А., Николаев К.Ю., Петро-

- ва М.М., Рагино Ю.И., Штегман О.А., Шульман В.А., Ярохно Н.Н. Ранняя экспресс-диагностика острого инфаркта миокарда // Терапия. 2015. (3). 13–26.
- 4. Николаева А.А., Лифшиц Г.И., Штеренталь И.Ш., Пиковская Н.Б., Николаев К.Ю. Особенности нейроэндокринных нарушений регуляции при остром инфаркте миокарда в зависимости от тяжести течения заболевания // Кардиология. 1993. 33. (11). 60–63.
- 5. Рагозина А.С., Петренко И.В., Урванцева И.А., Горьков А.И., Николаев К.Ю. Оценка уровня кардиомаркеров и функционального состояния миокарда у пациентов с реканализацией хронических окклюзий коронарных артерий при применении нагрузочных доз аторвастатина // Комплекс. пробл. серд.-сосуд. заболеваний. 2018. 7. (1). 29–35.
- 6. Ярохно Н.Н., Зырянова А.В., Николаев К.Ю. Определение сердечного белка, связывающего жирные кислоты, при остром инфаркте миокарда с помощью качественного иммунохроматографического теста // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2009. (4). 24–27.
- 7. Bivona G., Agnello L., Bellia C., Lo Sasso B., Ciaccio M. Diagnostic and prognostic value of H-FABP in acute coronary syndrome: Still evidence to bring // Clin. Biochem. 2018. 58. 1–4.
- 8. Ibánez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed). 2017. 70. (12). 1082–1093.
- 9. Kokorin V.A., Arefiev M.N., Levchouk N.N., Gordeev I.G. Diagnostic characteristics of the qualitative bedside heart-type fatty acids binding protein tests compared to cardiac troponin assays in patients with suspected acute coronary syndrome // Pol. Arch. Intern. Med. 2018. 128. (10). 623–625.
- 10. Kozinski M., Krintus M., Kubica J., Sypniewska G. High-sensitivity cardiac troponin assays: From improved analytical performance to enhanced risk stratification // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 2017. 54. (3). 143–172.
- 11. Xu L.Q., Yang Y.M., Tong H., Xu C.F. Early diagnostic performance of heart-type fatty acid binding protein in suspected acute myocardial infarction: Evidence from a meta-analysis of contemporary studies // Heart Lung. Circ. 2018. 27. (4). 503–512.

PROTEIN MARKERS OF CARDIONECROSIS IN THE DYNAMICS OF ACUTE CORONARY SYNDROME

Mikhail Ivanovich VOEVODA^{1,2,3}, Natalya Nikolaevna YAROKHNO¹, Margarita Vitalyevna KRUCHININA^{1,4}, Yuliya Igorevna RAGINO¹, Vladimir Nikolaevich KRUCHININ⁵, Konstantin Yuryevich NIKOLAEV^{1,3}

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics of SB RAS

630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

- ² Institute of Cytology and Genetics of SB RAS 630090, Novosibirsk, Academician Lavrentiev av., 10
- ³ Novosibirsk State University 630090, Novosibirsk, Pirogov str., 2
- ⁴ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia 630091, Novosibirsk, Krasny av., 52
- ⁵ Rzhanov Institute of Semiconductor Physics of SB RAS 630090, Novosibirsk, Academician Lavrentiev av., 13

The aim of this study was to compare and analyze the effectiveness of protein markers of myocardial necrosis – hearttype fatty acid-binding protein (H-FABP) and the MB fraction of creatine phosphokinase (CPK-MB) in the dynamics of acute coronary syndrome. Material and methods. A total of 49 patients (57.1 \pm 11.0 years) were examined, including 36 male patients (73.5 %) who were admitted to the City Clinical Hospital No. 34 of Novosibirsk with suspected acute coronary syndrome. The content of H-FABP in whole venous blood was evaluated for all patients upon admission to the hospital with the means of the immunochromatographic rapid test «CardioPBFA» (NPO «Biotest», Novosibirsk) with a sensitivity of 15 ng/ml. Determination of CPK-MB was carried out repeatedly in the first 48 hours from the beginning of the clinical manifestations of the disease, using immunochemiluminometric assay. Results and discussion. It was revealed that in patients with myocardial infarction (MI), CPK-MB content after 6-24 hours and also after 24-48 hours from the onset of pain was significantly higher than in patients without MI. H-FABP content 15 ng/ml and more, determined in the majority of patients in the first 6 hours from the onset of pain, was recorded much more often in MI presence than in MI absence. Using partial correlation analysis, it was determined that age influenced the association of MI with CPK-MB 6–24 hours after the onset of pain (which is probably due to the increase in the influence of a number of factors modulating the level of protein cardiac markers with age), and the correlation of MI with CPK-MB in 24-48 hours from the onset of pain did not depend on this factor (r = 0.322; p = 0.46). In the regression model ($\chi^2 = 13.6$; p = 0.001) it was revealed that H-FABP content 15 ng/ml and more regardless of age (p = 0.006) is associated with the presence of MI in the patients, which confirms information about the high significance of identifying this H-FABP level in early diagnosis of myocardial infarction.

Key words: protein markers, cardiac necrosis, acute coronary syndrome, dynamics, age.

Voevoda M.I. – doctor of medical sciences, professor, academician of RAS,

head of Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, deputy director of the Institute of Cytology and Genetics, professor of department of fundamental medicine

Yarokhno N.N. – doctor of medical sciences, associate professor, senior researcher of laboratory of emergency treatment

Kruchinina M.V. – doctor of medical sciences, leading researcher of laboratory of gastroenterology, associate professor of department of internal diseases

Ragino Yu.I. – doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, deputy director, leading researcher of laboratory of clinical, biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases

Kruchinin V.N. – candidate of chemical sciences, researcher of laboratory of ellipsometry

Nikolaev K.Yu. – doctor of medical sciences, leading researcher, head of laboratory of emergency treatment