

А.В. Зырянова, Н.Н. Ярохно*, К.Ю. Николаев

Эффективность иммунохроматографического метода определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, при ранней дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома

Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, 630089, Новосибирск, Б. Богаткова, 175/1, office@imed.ru

* Новосибирский государственный медицинский университет, 630091, Новосибирск, Красный просп., 52, medin-nsc@mail.ru

Выполнена оценка эффективности иммунохроматографического метода определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК), при ранней дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома. Группу исследования составили 108 больных (средний возраст $65,20 \pm 1,22$ лет), экстренно поступивших с подозрением на острый инфаркт миокарда (ОИМ) в течение первых суток заболевания. Больным выполнялся качественный иммунохроматографический экспресс-тест, определяющий диагностический для ОИМ уровень сБСЖК – 15 нг/мл. Проведение ROC-анализа показало, что данный метод определения сБСЖК имеет высокую достоверность при ОИМ в исследуемой группе больных (AUC 0,898), а также в подгруппе больных без подъема сегмента ST (AUC 0,860). Зарегистрирована также высокая эффективность данного метода в интервале 1–3 ч (AUC 0,873) и 3–6 ч (AUC 0,877) от начала клинических проявлений ОИМ, когда определение сердечных тропонинов является недостаточно информативным. Ключевые слова: сБСЖК; острый инфаркт миокарда; экспресс-диагностика.

УДК 616.127-005.8-07:616.153.96
ВАК 14.01.05

Поступила в редакцию
18 августа 2010 г.

© А.В. Зырянова, Н.Н. Ярохно,
К.Ю. Николаев, 2010

Современная тенденция к возможно более раннему началу активных методов лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ) требует максимально ранней и точной его диагностики. Для решения этой задачи необходима оперативная интерпретация электрокардиограммы (ЭКГ), а также получение информации об уровнях кардиомаркеров, позволяющих эффективно проводить дифференциальную диагностику у больных острым коронарным синдромом (ОКС). Последнее зависит от того, насколько близко расположена и быстро работает клиническая лаборатория.

Проблема необходимости «прикроватной», в том числе догоспитальной, диагностики ОИМ привела к развитию и широкому внедрению бесприборного анализа уровня тропонинов и миоглобина. В то же время по-прежнему сохраняется повышенный интерес к нашедшему признаку международных экспертов кардиальному биомаркеру сердечному белку, связывающему жирные кислоты (сБСЖК), и экспресс-методам его определения [9, 11]. Известно, что этот мелкий цитоплазматический белок кардиомиоцитов обладает наибольшей диагностической ценнос-

тью в первые часы ОИМ из всех известных и рекомендованных на данный момент маркеров некроза миокарда [12, 13]. Экспресс-тесты позволяют провести быструю качественную или полуколичественную оценку уровня сБСЖК и находят все большее применение в клинической практике. Однако исследования их эффективности и достоверности немногочисленны и выполнены на небольших выборках больных [4, 6]. В нашей стране подобные исследования только начинают проводиться [3].

Цель настоящего исследования – оценка эффективности качественного иммунохроматографического метода определения сБСЖК отечественного производства при ранней верификации ОИМ, в том числе при неоднозначной картине заболевания. Кроме того, было необходимо изучить способность методики выявлять острый некроз миокарда в различные временные интервалы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование иммунохроматографического метода определения сБСЖК по типу «случай-контроль» проводилось с 2008 по

2009 г. на базе центральной клинической больницы СО РАН, городских клинических больниц № 1 и 25, клинических больниц скорой медицинской помощи № 34 и 2 Новосибирска в соответствии с приказом Главного управления здравоохранения мэрии г. Новосибирска и решением этического комитета НИИ терапии СО РАМН.

В группу включались последовательные больные, экстренно поступившие в кардиологические отделения с клинической картиной ОКС в промежутке 1–24 ч от начала клинических проявлений заболевания. Критериями исключения были ограничения сБСЖК как кардиального биомаркера: хроническая почечная недостаточность III–IV степени, острое нарушение мозгового кровообращения, тахисистолическая форма фибрилляции и трепетания предсердий, травмы с размождением мышц, а также такие состояния, как ранний послеоперационный период после аортокоронарного шунтирования и коронарной ангиопластики, ранний период после электроимпульсной терапии, уровень гемоглобина крови менее 70 г/л.

Всем больным проводилась постановка качественного иммунохроматографического экспресс-теста «Кардио-БСЖК» производства ООО НПО «БиоТест», Россия (экспресс-тест сБСЖК), определяющего уровень сБСЖК с чувствительностью 15 нг/мл. В овальное окно теста вносили 100–150 мкл цельной гепаринизированной крови, затем в прямоугольном окне оценивали результат визуально качественно в течение 5–25 мин. «Положительный» результат (две окрашенные линии) свидетельствовал об уровне сБСЖК выше диагностического, «отрицательный» (одна окрашенная линия) – об уровне сБСЖК ниже диагностического для ОИМ.

Динамический контроль МВ-КФК проводился по методу иммуноингибирования с измерением активности по NAC-активации на автоанализаторе «Cobas Integra 400 plus» с использованием реагентов «Rosh Diagnostics» (Герма-

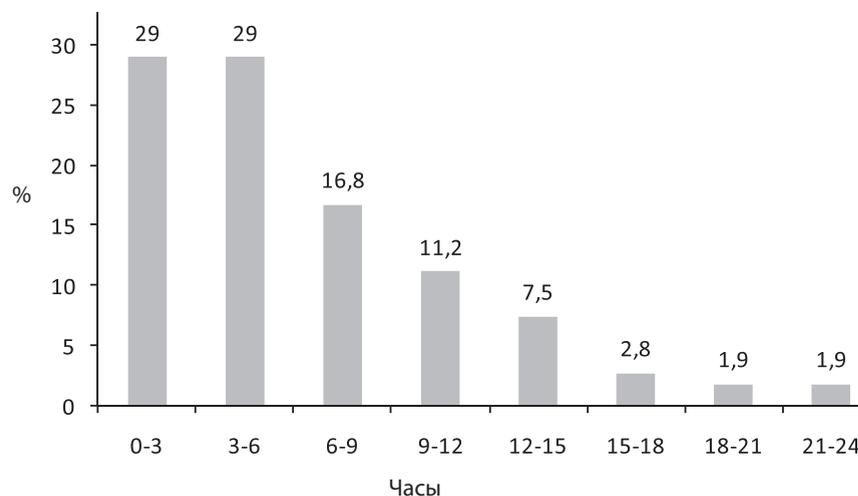
ния, Швейцария), а также на биохимическом анализаторе «Abbot-Spectrum» с использованием реагентов «Biozyme®» (США). Уровень тропонина I плазмы крови определялся методом усиленной ферментативной иммунохемилюминесценции на анализаторе закрытого типа «IMMULITE ONE» производства «DPC USA LA» с использованием наборов «IMMULITE® Troponin I» (США). Референсное значение лаборатории для диагностического уровня тропонина I при ОИМ составляло 1,5 нг/мл и более. Методики определения кардиальных биомаркеров были стандартизованы во всех больницах.

Постановка экспресс-теста сБСЖК не влияла на обследование и лечение больных. Значения теста – «положительные» и «отрицательные» – сопоставлялись с заключительным диагнозом, свидетельствующим о наличии или отсутствии у больного ОИМ. Диагноз ОИМ верифицировался на основании комплексной оценки показателей тропонина I, серии МВ-КФК, общей клинической картины, ЭКГ-динамики и данных других инструментальных обследований.

Группу обследуемых больных составили 108 пациентов (средний возраст $65,20 \pm 1,22$ лет): 61 мужчина (средний возраст $59,56 \pm 1,60$ лет) и 47 женщин (средний возраст $72,51 \pm 1,24$ лет). У 58 больных имел место ОКС с подъемом сегмента ST (ОКС ПС ST), а у 50 больных – ОКС с отсутствием подъема сегмента ST на ЭКГ (ОКС БПС ST). Время постановки экспресс-теста сБСЖК от начала клинических проявлений у больных ОКС – 4,7 (3 и 9) ч, а в подгруппе больных ОКС БПС ST – 4 (2,5 и 8) ч. Анализ частоты постановки теста по временным интервалам от начала клинических проявлений показал, что большинство больных ОКС (86%) поступили в стационар в первые 12 часов от начала заболевания (рисунок).

Анализ заключительных основных диагнозов позволил установить, что у 76 больных был верифицирован ОИМ (70,4%), Q-позитивный – у 58 (53,7%), Q-негативный – у 18 больных (16,67%). Кроме того, у 26 боль-

Анализ частоты постановки теста сБСЖК по временным интервалам от начала клинических проявлений ОКС.



ных диагностирована нестабильная стенокардия (24,1%), ухудшение течения артериальной гипертензии – у двух больных (1,8%). По одному больному (0,9%) пришлось на тромбоэмболию легочной артерии, миокардиодистрофию, синкопальное состояние неясной этиологии и ИБС, фибрилляцию предсердий.

Из осложнений ОИМ наиболее часто встречалась острая сердечно-сосудистая недостаточность I ФК – 42,9% и II ФК – 22,1%. Примерно с равной частотой встречались отек легких и кардиогенный шок (9,1 и 10,4%). Блокады ножек пучка Гиса на ЭКГ зарегистрированы в 14,2% случаев. Частота летальных исходов в группе составила 5,2%.

Из сопутствующих заболеваний и состояний преобладали артериальная гипертензия – 79,2%, постинфарктный кардиосклероз – 29,9%, сахарный диабет второго типа – 19,5%, хроническая ишемия головного мозга – 14,3% и нормосистолическая форма фибрилляции или трепетания предсердий – 13%.

Обработка результатов исследования проводилась с помощью программы SPSS 11.05. Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова – Смирнова. При отсутствии нормального распределения вычисляли медианы и квартильные интервалы (25 и 75%) и сравнивали независимые выборки с использованием U-критерия Манна – Уитни. Анализ диагностической ценности экспресс-теста сБСЖК при ОИМ выполнялся с помощью ROC-анализа и по общепринятым в медицинской статистике фор-

мулам. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение диагностических показателей экспресс-теста сБСЖК проводилось не только в общей группе больных с клинической картиной ОКС, но и в подгруппах больных ОКС ПС ST и ОКС БПС ST на ЭКГ. Для исключения факторов, способных оказать влияние на результат тестирования, было проведено сравнение данных подгрупп, которое показало их статистически незначимые различия и сопоставимость ($p > 0,05$). Результаты экспресс-теста сБСЖК представлены в виде четырехпольных таблиц (табл. 1).

Установленные диагностические показатели представлены в табл. 2. В группе больных ОКС ($n = 108$) чувствительность составила 92,1%, специфичность – 87,5%, положительная прогностическая ценность – 94,6%, отрицательная прогностическая ценность – 82,4%, а также зарегистрированы высокие показатели правдоподобия как положительного, так и отрицательного результата (7,37 и 0,09). Выполнение ROC-анализа показало, что значение площади под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) в данной группе больных составило 0,898; что соответствует «очень хорошему качеству» полученной модели, пограничному с «отличной».

Изучение эффективности экспресс-теста сБСЖК у больных ОКС ПС ST и ОКС БПС ST позволило установить, что данная методика имеет высокие показатели чувстви-

Таблица 1

Результаты теста сБСЖК в отношении ОИМ у больных ОКС

Результат теста сБСЖК	Больные ОИМ	Больные без ОИМ	Всего больных
Группа больных ОКС ($n = 108$)			
Положительный	70	4	74
Отрицательный	6	28	34
Подгруппа больных ОКС ПС ST ($n = 58$)			
Положительный	52	0	52
Отрицательный	3	3	6
Подгруппа больных ОКС БПС ST ($n = 50$)			
Положительный	18	4	22
Отрицательный	3	25	28

Таблица 2

Показатели диагностической ценности экспресс-теста сБСЖК в отношении ОИМ у больных ОКС и подгруппах ОКС ПС ST и ОКС БПС ST

Показатель	Больные ОКС	Подгруппа больных	
		ОКС БПС ST	ОКС ПС ST
Чувствительность, %	92,1	85,7	94,5
Специфичность, %	87,5	86,2	100
Положительная прогностическая ценность, %	94,6	81,8	100
Отрицательная прогностическая ценность, %	82,4	89,3	50,0
Отношение правдоподобия положительного результата	7,37	6,21	94,5
Отношение правдоподобия отрицательного результата	0,09	0,166	0,055
Показатель AUC (ROC-анализ)	0,898	0,86	0,973

Таблица 3

Показатели диагностической ценности экспресс-теста сБСЖК в отношении ОИМ у больных ОКС в различные временные интервалы

Показатель	1–3 ч	3–6 ч	6–12 ч	Более 12 ч
Кол-во больных	31	31	30	15
Чувствительность, %	93,3	92	95,2	85,7
Специфичность, %	81,3	83,3	100	100
Положительная прогностическая ценность, %	82,4	95,8	100	100
Отрицательная прогностическая ценность, %	92,8	71,5	89,9	33,4
Отношение правдоподобия положительного результата	4,99	5,50	95,2	85,7
Отношение правдоподобия отрицательного результата	0,082	0,096	0,048	0,143
Показатель AUC (ROC-анализ)	0,873	0,877	0,976	0,929

тельности (94,5 и 85,7%), специфичности (100 и 86,2%) и прогностической ценности в обеих подгруппах. Следует отметить, что показатель отрицательной прогностической ценности у больных ОКС ПС ST – 50% связан с большим числом ОИМ в подгруппе (55 больных с ОИМ из 58 больных). Несмотря на то что значение AUC в подгруппе больных ОКС БПС ST – 0,86 («очень хорошее качество» модели) уступает таковому в подгруппе больных ОКС ПС ST – 0,973 («отличное качество» модели), оно свидетельствует о высокой информативности экспресс-теста сБСЖК в отношении ОИМ при сомнительной ЭКГ-картине.

Диагностические показатели экспресс-теста сБСЖК при ОИМ в различные временные интервалы с момента начала последнего болевого приступа, предшествующего госпитализации, представлены в табл. 3. Установлено, что экспресс-тест сБСЖК обладает высокой чувствительностью уже в первые 3 часа ОИМ – 93,3%, при этом наивысшая чувствительность теста – 95,2% зафиксирована во временном промежутке 6–12 часов. Специфичность метода увеличивалась с удлинением времени от начала клинических проявлений и составила 81,3% в первые 3 часа, 83,3% в интервале 3–6 ч и 100% после 6 ч от начала заболевания.

Показатели прогностической ценности, а также показатели отношения правдоподобия результата имели высокие значения во всех временных интервалах, за исключением значения отрицательной прогностической ценности после 12 ч от начала ОКС, что связано с малым количеством наблюдений ($n = 15$). Показатель AUC имел наиболее высокое значение в интервале 6–12 ч на начало ОКС и составил 0,976 – что соответствует «отличному качеству» полученной модели. Однако следует отметить, что данный показатель имел очень высокие значения и в первые 3 часа заболевания – 0,873, а также в интервале 3–6 ч – 0,877.

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство научных работ, посвященных сБСЖК и его диагностическим возможностям в ранней верифика-

ции ОИМ, было выполнено при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) [1, 2, 10, 11]. Несмотря на то что данный метод определения дает количественную оценку сБСЖК, он теряет свою актуальность в такой экстренной ситуации, как ОИМ. В этой связи особую актуальность приобретают портативные экспресс-методы определения этого кардиомаркера, которые могут быть использованы не только в стационаре, но и на догоспитальном этапе, когда возникает наибольшее количество сложностей при проведении дифференциальной диагностики ОИМ.

Сравнение установленных нами диагностических показателей экспресс-теста сБСЖК в группе больных ОКС с результатами исследований, выполненных посредством ИФА, позволило продемонстрировать его сопоставимо высокую информативность. Качественная оценка сБСЖК в группе больных ОКС, выполненная, как упоминалось, через 4,7 (3 и 9) ч (медиана (25 и 75% квантили)) имела значение AUC 0,898; близкое к результатам T. Nakata [2003], установившим в сходном периоде значение AUC, равное 0,936 (среднее время до ИФА сБСЖК 6 ч), а также результатам J. Ishii [1997] – AUC 0,898 (среднее время до ИФА сБСЖК – 3,5 ч) [10, 11].

Диагностические показатели экспресс-теста сБСЖК в подгруппе больных ОКС ПС ST имели чрезвычайно высокие значения, однако при этом диагноз ОИМ уже не вызывал сомнения у большинства больных подгруппы. С практической же точки зрения особенно важной представляется высокая эффективность изучаемой методики в подгруппе больных ОКС БПС ST (AUC 0,860), так как в этом случае именно биохимическая диагностика позволяла выявить мелкоочаговый ОИМ. Полученные нами результаты не противоречат данным И.Р. Трифонова с коллегами [2003], которые показали, что чувствительность и специфичность сБСЖК (ИФА, ВНГ ≥ 12 нг/мл) у больных с ОКС БПС ST в первые 6 часов ОИМ составляла 58 и 85% соответственно, а тропонина I (ВНГ $\geq 0,4$ нг/мл) 29 и 100% соответственно. Авторы сделали вывод, что первые часы ОИМ сБСЖК значительно превосходил тропонин I по чувствительности, хотя и уступал ему в специфичности [2].

Наивысшая чувствительность экспресс-теста сБСЖК в первые 12 ч ОИМ является следствием особенностей динамики сБСЖК при остром некрозе миокарда с характерным значительным повышением его уровня в крови через 1–3 ч, пиком концентрации через 4–6 ч и элиминации из кровотока к 12–48-му часу заболевания [7, 13]. Особенно ценным является высокая эффективность теста в интервалах 1–3 и 3–6 ч, когда определение сердечных тропонинов считается малоинформативным даже при использовании высокочувствительных диагностикумов [5]. Полученные нами данные согласуются и с результатами многоцентрового клинического исследования EUROCARDI (ИФА, 1997), а также с результатами P. Ecollan [2005] и J.A. Alhashemi [2006], которые установили, что диагностические показатели сБСЖК, определенного полуколичественным иммунохромато-графическим методом («Cardiodetect», Германия), превышают таковые тропонина I в первые 6 часов ОИМ [4, 6, 8].

Следует отметить, что из-за более низкой специфичности кардиального маркера сБСЖК специфичность иммунохроматографического метода его определения в целом несколько уступает тропонинам. Данный факт объясняется тем, что сБСЖК является более чувствительным маркером «необширных» повреждений миокарда в связи с его малой молекулярной массой, цитоплазматическим расположением, относительно низкой концентрацией в плазме здоровых доноров и высоким содержанием в миокарде [13]. Однако на ранних этапах контакта с больными чувствительность является предпочтительной, так как несвоевременная диагностика ОИМ напрямую связана с высокой частотой летальных исходов.

ВЫВОДЫ

1. Качественный иммунохроматографический метод определения сБСЖК по своей эффективности в ранней верификации ОИМ не уступает иммуноферментному методу определения данного кардиального биомаркера.
2. Новый метод обладает высокой диагностической ценностью в группе больных ОКС (AUC 0,898). Его применение у больных с ОКС без подъема сегмента ST позволяет с высокой степенью достоверности выявить мелкоочаговый ОИМ (AUC 0,860).
3. В первые 6 часов острого некроза миокарда иммунохроматографический метод определения сБСЖК обладает значительно большей чувствительностью (92%), чем тропонины, и при этом достаточно высокой специфичностью (83,3%). Наивысшие показатели

диагностической ценности методики регистрируются в интервале 6–12 ч от начала клинических проявлений ОИМ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рябов В.В., Сулова Т.Е., Марков В.А. // Бюл. СО РАМН. 2005. № 3 (117). С. 26–29.
2. Трифонов И.Р., Катруха А.Г., Явелов И.С., Аверков О.В., Грацианский Н.А. // Кардиология. 2003. № 5. С. 4–8.
3. Штегман О.А. // Врач скорой помощи. 2010. № 3. С. 46–55.
4. Alhashemi J.A. // Am. J. Emerg. Med. 2006. V. 24. P. 149–155.
5. Ebell M.H., Flewelling D., Flynn C.A. // J. Fam. Pract. 2000. V. 49. P. 550–556.
6. Ecollan P., Boon G., Fievet M.L. et al. // J. Europeennes Societe francaise cardiologie (JESCF). 22 janvier 2005.
7. Glatz J.F.C., Kleine A.H., Van Nieuwenhoven F.A., et al. // Br. Heart J. 1994. V. 71. P. 135–140.
8. Glatz J.F.C., Haastrup B., Hermens W.T. et al. // Circulation. 1997. V. 96. (I). P. 215 (abstract).
9. Heidenreich P., Allogiamiento T., Hagan V. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2000. V. 35. P. 267.
10. Ishii J., Wang J.H., Naruse H. et al. // Clin. Chem. 1997. V. 43. P. 1372–1378.
11. Nakata T., Hashimoto A., Hase M. et al. // Cardiology. 2003. V. 99. P. 96–104.
12. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes // Circulation. 2007. V. 115. P. 356–375.
13. Pelsers M.M. Fatty acid-binding protein as plasma marker for tissue injury. Maastricht, The Netherlands, 2004. P. 13–43.

Зырянова Анна Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний научно-исследовательского института терапии СО РАМН (Новосибирск).

Ярохно Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры неотложной терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Новосибирского государственного медицинского университета (Новосибирск).

Николаев Константин Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний научно-исследовательского института терапии СО РАМН (Новосибирск).