

реологических показателей может отражать адаптивные сдвиги в системе гемостаза. Не исключено, что таковым может быть вязкость крови. В нескольких случаях наблюдалось клиническое хроническое обострение процесса, которому предшествовало значительное увеличение показателей вязкости крови (в 1,5–2 раза). Из-за немногочисленности таких случаев мы не смогли подсчитать статистическую достоверность, однако, значительное повышение реологических показателей за несколько часов до приступа острой ишемии миокарда свидетельствует о прогностической ценности этих исследований.

Выводы. Хроническая эндогенная гипоксическая гиперкапния разного генеза сопровождается однотипными изменениями в системе гемостаза: активацией плазменно-коагуляционного гемостаза преимущественно по внутреннему пути и стимуляции фибринолитической системы и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза по типу увеличения агрегационных свойств тромбоцитов.

Исследование реологии крови и гемостаза можно рассматривать как интегральный показатель оценки степени адаптации организма к хронической эндогенной гипоксической гиперкапнии.

Andryukov B.G., Fedoseeva I.N., Sergeyeva N.V. **Laboratory diagnosis in disorders microcirculation endogenous hypoxic hypercapnia.** FBU "1477 Naval clinical hospital", Vladivostok.

Keywords: disturbance of microcirculation, endogenous hypoxic hypercapnia, diagnostics.

Сведения об авторах:

Андрюков Борис Георгиевич, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, заведующий лабораторным отделением ФБУ «1477 военно-морской клинический госпиталь флота». 690005, Владивосток, ул. Ивановская, 4. Тел.: 8(423)246-78-14; e-mail: andryukov_bg@mail.ru.

Федосеева Ирина Николаевна, врач клинической лабораторной диагностики биохимической лаборатории лабораторного отделения ФБУ «1477 военно-морской клинический госпиталь флота». 690005, Владивосток, ул. Ивановская, 4. Тел.: 8(423)246-78-14.

Сергеева Наталья Витальевна, врач клинической лабораторной диагностики биохимической лаборатории лабораторного отделения ФБУ «1477 военно-морской клинический госпиталь флота». 690005, Владивосток, ул. Ивановская, 4. Тел.: 8(423)246-78-14.

© Коллектив авторов, 2012

УДК 616.127-005.8: 616.12-008.46

Андрюков Б.Г., *Сейидов В.Г., Габасова Т.П., Гельман Е.А., Сергеева Н.В., Федосеева И.Н.

ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ БЕЛКА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, КАК ПРЕДИКТОР ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

ФГУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь флота», Владивосток;

*ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», Владивосток.

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

Ключевые слова: белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК), острый инфаркт миокарда, осложнения.

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 в крови. Они рекомендованы для использования в повседневной практике, но повышаются достаточно поздно – только через 3–8 часов после начала симптомов заболевания. [2, 7, 10].

Кроме того, 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 кДа), 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 ИМ, однако до сих пор у кардиологов и специалистов лабораторий нет единого мнения об эффективности использования нового маркера при диагностике острого коронарного синдрома.

Целью исследования было изучение динамики содержания БСЖК, в плазме крови при осложненных и неосложненных формах течения острого ИМ, а также прогностической возможности проведения этого теста.

Материалы и методы. В течение 2006–2011 гг. в 1477 военно-морском клиническом госпитале Тихоокеанского флота было обследовано 216 пациентов с острым ИМ (179 мужчин и 37 женщин). Средний возраст обследуемых составил $49,8 \pm 8,1$ лет. Средний срок поступления больных в стационар составил $3,9 \pm 2,5$ часа после начала болевого приступа. 72 пациентам был проведен системный тромболизис. Среднее время реперфузии миокарда составило $4,3 \pm 3,3$ часа. 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 лиц аналогичного возрастного диапазона.

Исследование проводилось в лабораторном отделении 1477 ВМКГ при поступлении больного, спустя 6, 12 и 24 ч., вторые и третьи сутки после начала болевого приступа. Определялись уровни БСЖК (ИФА, НПО «Иммунотех», Россия), Мг (РА, «Диагностические системы», Россия), ТрТ (ИХ «Biosystem», Германия) и КК-МВ (BioSystems, Испания).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ «STATISTICA 5.5». На первом этапе рассчитывали групповые показатели описательной статистики (Microsoft Office Excel 2003): среднюю арифметическую величину (М) 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 обсуждение. У всех обследованных больных с осложненным течением ОИМ при поступлении уровень БСЖК в крови ($96,3 \pm 38,9$ нг/мл) был высоким и значимо ($p < 0,01$) превышал референтные значения (до 25 нг/мл) в среднем в 4,3–5,2 раза. Значения теста у пациентов с нестабильной стенокардией были в пределах нормы ($18,2 \pm 5,2$; $p > 0,05$). При неосложненных формах заболевания пределы колебаний значений содержания БСЖК были существенно ниже (табл.).

Таблица

Динамика содержания в крови белка, связывающего жирные кислоты у больных с острым инфарктом миокарда (n=216)

ВРЕМЯ ВЗЯТИЯ КРОВИ ПОСЛЕ НАЧАЛА ЗАБОЛЕВАНИЯ	Содержание БСЖК при ОИМ, нг/мл		Значимость различий (p) уровня БСЖК при ОТ и НТ
	Осложненное течение (ОТ)	Неосложненное течение (НТ)	
При поступлении	$47,4 \pm 11,2^{**}$	$26,5 \pm 6,2^{**}$	$< 0,05$
6 часов	$99,1 \pm 14,4^{***}$	$37,8 \pm 9,5^{**}$	$< 0,01$
12 часов	$71,3 \pm 12,2^{**}$	$30,3 \pm 9,3^{**}$	$< 0,01$
24 часа	$51,5 \pm 9,9^{**}$	$23,7 \pm 6,3^{*}$	$< 0,05$
2-е сутки	$30,2 \pm 10,1^{*}$	$20,8 \pm 6,5^{*}$	$> 0,05$
3-и сутки	$26,3 \pm 4,9^{*}$	$18,2 \pm 5,8^{*}$	$> 0,05$

Примечание: значимость различий (p) результатов в исследуемых и контрольной (n=30, $14,29 \pm 5,2$ нг/мл) группах пациентов – *** – $< 0,01$; ** – $< 0,05$; * – $> 0,05$.

Максимальное повышение содержания БСЖК в крови у всех больных ОИМ наблюдалось в первые 6 часов после возникновения болевого приступа и постепенное снижение значений к 12 часам (79,6% пациентов) и к 24 часам (88,6% пациентов).

Результаты исследования динамики содержания Мг у пациентов этих групп показали, что кинетика его сходна с кинетикой БСЖК: его уровень 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 у пациентов с различными формами течения ОИМ в течение первых трех суток не превышала $< 0,05$ (при поступлении).

У 17 из 27 пациентов с осложненными формами ИМ (62,96%) и успешно проведенным системным тромболизисом в течение 3 суток и более сохранялось повышенное содержание БСЖК в крови. При этом у части больных их уровни достигали диагностических для некроза миокарда значений. Ретроспективное наблюдение этой группы больных (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 пациенты этой группы неоднократно (от 2-х до 4-х раз) 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 пациентов (54,55%) был диагностирован повторный ОИМ в 3-х случаях с летальным исходом. Таким образом, анамнез больных указанной группы позволяет сделать вывод о формировании у них застойной сердечной недостаточности.

У 11 больных с неосложненной формой ОИМ после тромболизиса было отмечено стабильно повышенное содержание БСЖК на протяжении первых 3 суток при стабилизации электрокардиографических показателей и показателей гемодинамики. При этом во всех случаях (100%) у пациентов в течение 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 четырех больных, у которых ОИМ развился в соматических отделениях госпиталя, были выявлены повышенные уровни БСЖК и Мг в течение первых 30 минут после ангинозного приступа, до или на фоне неопределенных изменений ЭКГ.

Полученные результаты подтверждаются исследованиями, проведенными ранее [1, 4, 5]. Известно, что БСЖК является внутриклеточным белком, который при нарушении целостности кардиомиоцитов быстро поступает в кровь и их содержание может служить диагностическим признаком ишемии миокарда. В исследованиях J.F. Glatz et al. [9] и Donnelly R. et al. [8], проведенных на больших группах пациентов с острым инфарктом миокарда, показано, что динамика нарастания уровня миокардиального бел-

ка наиболее выражена в первые часы после развития ангинозного приступа, то есть подобна миоглобину. В более поздних проспективных исследованиях, выполненных Н. Liu et al. [11] и N. Kilcullen et al. [10], также было показано, что возвращение к нормальному уровню БСЖК происходит через 12–24 часа после начала ишемии, а у больных с острым инфарктом миокарда в период до 4 часов от начала развития клиники заболевания чувствительность теста была достоверно выше таковой ТрТ ($p < 0,05$).

При схожей с миоглобином чувствительности, высокая специфичность миокардиального белка, а также прогностическая ценность определения содержания БСЖК в течение первых 3-х суток после развития ОИМ расширяет диагностические рамки этого теста. Известно, что в первые часы развития ОИМ БСЖК превосходит традиционные биомаркеры тропонины и СК-МВ по чувствительности, а миоглобин – 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 ишемического цитолиза кардиомиоцитов. Это положение подтверждают данные Glatz J.F., et al., 1998 [9], которые впервые обнаружили повышение содержания БСЖК в крови у больных с острым ишемическим инсультом. По данным Трифонова И.Р. с соавт., (2000) [4], 50% ишемический инсульт развивается по кардио-церебральному типу на фоне отсутствия клинических и ЭКГ признаков некроза миокарда. У большинства больных выявлены только функциональные нарушения сердечной деятельности, свидетельствующие о гибернации миокарда.

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 тромболизиса. 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.

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что повышение в крови БСЖК в первые часы после развития острого коронарного синдрома является надежным ранним тестом, свидетельствующим о повреждении миокарда. 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., Гельман Е.А., Габасова Т.В. Уровень в крови белка, связывающего жирные кислоты, в первые часы после острой ишемии миокарда после проведения успешного тромболизиса: прогноз и рискметрия осложнений / Б.Г. Андрюков, Е.А. Гельман, Т.В. Габасова, Н.Б. Демьяненко // 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. Суслова, В.А. Марков // Бюлл. СО РАМН – 2005. – Т. 117, №3. – С. 26–29.
4. Трифонов И.Р. Характеристика сердечного белка, связывающего жирные кислоты, как маркера некроза миокарда в часто встречающихся клинических ситуациях: дисс. ... д-ра мед. наук / И.Р. Трифонов. – М. 2009. – 334 с.
5. Brogan, G. X. Jr. Managing pain in the emergency room / G. X. Jr. Brogan // Eur Heart J. – 2000. – N2 – 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., Varghese B., Pelsers M. 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. Pelsers // Indian J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2007. – Vol. 23 (1). – P. 63.

Andryukov B.G., Seyidov V. G., Gabasova T.P., Gelman E.A. **A study in blood levels of fatty acid-binding protein, as a predictor of complications of acute myocardial infarction.** *Naval Clinical Hospital of Pacific Fleet, Vladivostok; *Vladivostok State Medical University, Vladivostok.*

Considered the diagnostic possibilities of research in the blood of patients with myocardial infarction (MI), fatty acid-binding protein (FABP), and estimation of its level as a predictor of complications of acute coronary syndrome. Based on studies of the dynamics PFAB levels in the blood during complicated and uncomplicated forms of acute myocardial infarction demonstrated that elevated levels of analyte in the first 6 hours after the development of acute coronary syndrome is a reliable early test, testifying to the damaged myocardium. Elevated levels of FABP during the first 3 days after myocardial infarction is a predictor of early and late complications associated with repeated myocardial ischemia.

Keywords: protein binding fatty acids, myocardial infarction.

Сведения об авторах:

Андрюков Борис Георгиевич, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, полковник м/с запаса, заведующий лабораторным отделением ФБУ «1477 ВМКГ флота». 690005, Приморский край, г. Владивосток, ул. Ивановская, 4. Тел.: служ. (423)246-78-14; дом. 8-924-2304647. e-mail: andryukov_bg@mail.ru.

Сейидов Валерий Гамитович – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии Владивостокского государственного медицинского университета. Служебный адрес: 690000, Владивосток, проспект Острякова, 2. Тел.: (423)2998-222; e-mail: 998222@mail.ru

Габасова Татьяна Васильевна, врач клинической лабораторной диагностики, заведующая лабораторией экспресс-диагностики ЦАРИТ 1477 ВМКГ ТОФ.

Гельман Елена Анатольевна, врач клинической лабораторной диагностики, заведующая биохимической лабораторией лабораторного отделения 1477 ВМКГ ТОФ.