

А.И. Сапина ... Прогностическое значение содержания СРБ и фибриногена

Прогностическое значение содержания С-реактивного белка и фибриногена у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

А.И. Сапина, Е.Ю. Васильева, А.В. Шпектор

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Prognostic significance of C-reactive protein and fibrinogen levels in patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome

A.I. Sapina, E.Yu. Vasilyeva, A.V. Shpektor

Moscow State Medical Stomatological University, Moscow, Russia

Цель. Целью данной работы служит определение прогностического значения уровней С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена у больных острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST.

Материалы и методы. В исследование включены 125 пациентов с клинической и электрокардиографической (ЭКГ) картиной ОКС. Всем больным определялись уровни фибриногена и СРБ.

Результаты. Уровень СРБ в группе больных, у которых рецидивировали ангинозные боли с динамикой на ЭКГ, составил в среднем $23,7 \pm 5,5$ мг/л, в то время как в группе больных без болей и с болями, но без динамики на ЭКГ — $8,8 \pm 1,1$ мг/л. Наиболее высокое содержание СРБ имело место у больных с осложненным течением (умерли или развился крупноочаговый инфаркт миокарда) $51,3 \pm 10,1$ мг/л и достоверно отличался от группы пациентов с благоприятным исходом $8,9 \pm 0,9$ мг/л, $p=0,005$. Аналогичные результаты были получены при исследовании концентрации фибриногена в этих группах ($4,9 \pm 0,4$ мг/л и $3,9 \pm 0,1$ мг/л соответственно, $p=0,01$).

Заключение. Таким образом, содержание СРБ и фибриногена на момент госпитализации коррелирует с течением и риском возникновения осложнений у больных ОКС без подъема сегмента ST.

Ключевые слова: С-реактивный белок, фибриноген, острый коронарный синдром.

Aim. The aim of the study was to determine prognostic significance of C-reactive protein and fibrinogen levels in patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome (ACS).

Materials and methods. 125 patients with clinical and ECG-patterns of ACS were included in the study. In all patients fibrinogen and CRP levels were determined.

Results. The level of CRP in the group of patients in whom anginal pain with ECG dynamics recurred, was $23,7 \pm 5,5$ mg/L in average whereas it was $8,8 \pm 1,1$ mg/L in the group of patients with no pain or pain not accompanied by ECG dynamics. The highest level of CRP was observed in patients with complicated course (fatal outcome or Q-wave myocardial infarction developed) — $51,3 \pm 10,1$ mg/L and was reliably different from the group of patients with favorable outcome — $8,9 \pm 0,9$ mg/L, $p = 0,005$. Similar results were obtained when fibrinogen concentration was studied in those groups ($4,9 \pm 0,4$ mg/L and $3,9 \pm 0,1$ mg/L, respectively, $p=0,01$).

Conclusion. Therefore, C-reactive protein and fibrinogen levels by the time of hospital admission correlate with the course and complications risk in patients with non-ST-segment-elevation ACS.

Keywords: C-reactive protein, fibrinogen, acute coronary syndrome.

© Коллектив авторов, 2003

109240, г. Москва ул. Яузская, д. 11 корп. 4 отделение неотложной кардиологии; Тел.: 915-3860; тел/факс 915-3887

Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда

Пусковым механизмом большинства случаев острого коронарного синдрома (ОКС) служит нарушение целостности атеросклеротической бляшки с последующим тромбообразованием [1]. Важную роль в этом процессе играют воспалительные реакции, способствующие активации макрофагов и разрушению капсулы атеросклеротической бляшки [2,3]. Установлена взаимосвязь между повышенным содержанием белков острой фазы воспаления, в частности С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена, с риском развития ишемической болезни (ИБС) и ОКС [4,5]. Цель настоящей работы — изучение прогностического значения уровня этих маркеров воспаления у больных с уже развившимся ОКС.

Материалы и методы

В исследование были включены 125 больных, 74 мужчины и 51 женщина в возрасте от 42 до 83 лет (средний возраст $64,8 \pm 11,6$). У 58 пациентов был диагностирован острый мелкоочаговый инфаркт миокарда (ИМ), у 67 — нестабильная стенокардия. Критерием диагноза нестабильной стенокардии служила типичная клиника ангинозных болей без очаговых изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), повышения уровней креатинфосфакиназы (КФК) и креатинфосфакиназы-МВ фракции (МВ-КФК). Мелкоочаговый ИМ диагностировали при сочетании характерной клинической картины и повышения уровня кардиоспецифических ферментов крови: КФК, МВ-КФК, лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Пациенты с подъемами сегмента ST на исходной ЭКГ из исследования исключались; не вошли больные, у которых повышенное содержание СРБ и фибриногена могло быть обусловлено сопутствующей патологией.

В зависимости от формы ОКС были выделены больные нестабильной стенокардией и интрамуральным ИМ. Согласно динамике приступов стенокардии во время госпитализации пациенты ретроспективно были разделены на 2 группы: I группа — боли не рецидивировали или повторялись без изменений на ЭКГ, II группа — рецидивировали ангинозные боли, которые сопровождались динамикой на ЭКГ. Применяв другой принцип деления, больные были разделены на группы А и Б в зависимости от исхода заболевания. В группу А вошли больные, у которых во время госпитализации развился крупноочаговый ИМ, или отмечено рецидивирующее течение субэндокардиального ИМ, или летальный исход. Группу Б составили пациенты с благоприятным исходом заболевания.

В течение первых 24 часов пребывания в стационаре у больных однократно делались заборы крови для определения фибриногена и СРБ. Пробы центрифугировались при 3000 об/мин в течение 10 минут. Содержание фибриногена определялось у всех больных в свежей незамороженной плазме по методу Von Clauss A, 1957 на аппарате AMELUNG CR-A, использовались реактивы фирмы SIGMA DIAGNOSTICS, Inc. Для определения содержания СРБ плазма замораживалась при температуре -20°C . Определение концентрации СРБ было проведено у 90 больных в серии анализов с использованием высокочув-

ствительной методики на нефелометре BN-100 с применением реактивов фирмы BEHRING [6].

Статистическая обработка данных производилась при помощи программ Microsoft Excel и Microsoft Access и включала оценку достоверности сравниваемых величин по критерию t Стьюдента, по критерию χ^2 . Для оценки достоверности результатов при значении $n < 5$ использовался точный критерий Фишера. Результаты представлены в виде среднего статистического значения $\pm$ стандартная ошибка среднего значения ($M \pm m$). Чувствительность и специфичность методов вычислялись по формулам:

$$\text{Чувствительность} = [\text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛН})] \cdot 100\%$$

$$\text{Специфичность} = [\text{ИН} / (\text{ЛП} + \text{ИН})] \cdot 100\%,$$

где ИП — истинно положительный результат, ЛН — ложно негативный результат, ЛП — ложно положительный результат, ИН — истинно негативный результат.

Результаты

Белки острой фазы воспаления у больных нестабильной стенокардией и ИМ. Уровни фибриногена и СРБ не различались между больными нестабильной стенокардией и острым интрамуральным ИМ. Средняя концентрация СРБ у этих двух категорий составила: при нестабильной стенокардии $9,8 \pm 1,6$ мг/л, при остром ИМ $15,7 \pm 3,3$ мг/л ($p > 0,1$). Аналогичные результаты были получены при сравнении концентрации фибриногена: у больных нестабильной стенокардией среднее значение составило $3,9 \pm 0,1$ г/л, у больных острым ИМ $4,3 \pm 0,2$ г/л ($p > 0,05$).

Учитывая, что различий по содержанию фибриногена и СРБ у больных острым ИМ и нестабильной стенокардией не было получено, дальнейшее деление больных по течению стенокардии осуществлялось без учета нозологической формы ИБС.

Белки острой фазы воспаления у больных ОКС в зависимости от течения стенокардии. В зависимости от динамики приступов стенокардии во время госпитализации пациенты были разделены на 2 группы. В I группу был включен 91 пациент, у которого в госпитальном периоде ангинозных болей не было или рецидивировали приступы стенокардии, которые не сопровождались динамикой на ЭКГ. Во II группу были включены 34 больных, у которых, несмотря на лечение в стационаре, возникали ангинозные боли, сопровождавшиеся изменениями конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ.

У больных II группы исходное содержание СРБ было достоверно выше, чем у пациентов I группы. Аналогичные результаты были получены при сравнении концентрации фибриногена (таблица 1).

Таблица 1

Содержание СРБ и фибриногена у больных ОКС в зависимости от течения стенокардии

Параметры	I группа	II группа	p
СРБ, мг/л	8,8±1,1	23,7±5,5	<0,001
фибриноген, г/л	4,0±0,2	4,5±0,2	<0,01

Белки острой фазы воспаления у больных ОКС в зависимости от исхода заболевания. В зависимости от исхода заболевания больные были разделены на группы А и Б. В группу А вошло 8, из них у 3 больных во время госпитализации развился крупноочаговый ИМ, у 3 пациентов имело место рецидивирующее течение субэндокардиального ИМ, другие 2 пациента умерли в результате рецидивирующего субэндокардиального ИМ. Группу Б составили 117 больных с благоприятным исходом заболевания.

Средние концентрации СРБ и фибриногена в группе А были достоверно выше, чем в группе Б (таблица 2).

Сравнение прогностической значимости СРБ и фибриногена у больных ОКС. Был рассмотрен обратный вопрос: можно ли по исходному содержанию СРБ и фибриногена предсказать дальнейшее течение и исход заболевания? В поле зрения попали концентрации СРБ (>15 мг/л) и фибриногена (>4 г/л), превышение которых достоверно увеличивает риск развития госпитального ИМ и 30-дневной летальности. Эти результаты представлены в таблице 3.

Прогностическая значимость повышенного содержания фибриногена является менее специфичной.

Таблица 2

Содержание СРБ и фибриногена у больных ОКС в зависимости от исхода заболевания

Параметры	Группа А	Группа Б	p
Кол-во больных	8	117	
СРБ, мг/л	51,3±10,1	8,9±0,9	0,005
фибриноген, г/л	4,9±0,4	3,9±0,1	0,01

Таким образом, содержание СРБ у больных ОКС имеет большую прогностическую значимость, чем концентрация фибриногена.

Обсуждение

Изучению связи между повышенным содержанием СРБ и риском развития ИБС посвящено несколько исследований. В Women's Health Study (WHS) было показано, что содержание СРБ прогностически значимо для развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин (ОР=4,8; 95% ДИ, 2,3-10,1; p=0,0001). Исходно повышенное содержание СРБ у женщин увеличивает риск развития ИБС и ИМ, независимо от наличия или отсутствия факторов риска [4]. Есть данные о связи между концентрацией СРБ и течением ИБС. Был проведен мета-анализ 7 исследований, куда вошел 5661 больной в возрасте от 40 до 59 лет. В течение 16 лет у 506 пациентов развился нефатальный ИМ и наступила смерть от ИБС. У лиц с изначально высоким содержанием СРБ в плазме (0,24 мг/100 мл) суммарный риск осложнений ИБС был повышен в среднем в 1,7 раза по сравнению с лицами, чья концентрация СРБ в плазме не превышала таковой в общей популяции (<0,10 мг/100 мл) [7].

Таблица 3

Распределение больных ОКС по содержанию СРБ и фибриногена (влияние на развитие госпитального ИМ и 30-дневной летальности)

	СРБ		фибриноген	
	>15 мг/л	<15 мг/л	>4 г/л	<4 г/л
Развился или рецидивировал острый ИМ, или смерть (кол-во больных)	7	0	9	1
Благоприятный исход (кол-во больных)	11	72	45	70
достоверность	<0,001		<0,001	
чувствительность	100%		90%	
специфичность	87%		61%	

Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда

В настоящей работе исследовалась связь между содержанием СРБ и фибриногена с течением уже развившегося ОКС. Обнаружена взаимосвязь между концентрацией СРБ и рецидивирующими ангинозными болями, которые сопровождались изменениями на ЭКГ. Содержание СРБ в группе этих больных составило в среднем 23,7 мг/л, что почти в 3 раза выше, чем у пациентов с более легким течением заболевания. Концентрации СРБ и фибриногена в настоящей работе определялись у больных ОКС в первые сутки пребывания в стационаре, когда еще неясно дальнейшее течение заболевания по наличию или отсутствию изменений на ЭКГ. Схожие данные получены Berk BC, et al. 1990 [8], хотя разница не достигла статистической значимости. В настоящем исследовании у больных ОКС с высоким содержанием СРБ имело место не только более тяжелое течение стенокардии, но повышался риск развития ИМ и летального исхода. В этих случаях концентрация СРБ была особенно высокой (в среднем по группе 51,3 мг/л). Доказано, что повышение исходного содержания СРБ больше 15 мг/л достоверно увеличивает риск 30-дневной смертности и острого ИМ.

В литературе приводятся данные о связи повышенной концентрации фибриногена с риском развития ИБС [9,10]. По результатам исследования FRISC (Fragmin during Instability in Coronary artery disease) доказана связь между содержанием фибриногена и кардиальной смертностью. У 314 больных, чей фибриноген достиг 3,4 г/л, смер-

ность составила 5,4%; в группе 300 больных с концентрацией фибриногена 3,4-3,9 г/л кардиальная смертность возросла до 12% ($p=0,004$) [11].

Выявлена взаимосвязь между концентрацией фибриногена и рецидивирующими ангинозными болями с изменениями на ЭКГ. В группе больных ОКС с фибриногеном >4 г/л смертность и развитие ИМ были достоверно выше, чем в аналогичной группе больных с содержанием фибриногена <4 г/л ($p<0,001$).

С чем может быть связана прогностическая ценность СРБ и фибриногена? Они могут служить просто маркерами общей активации воспаления, но нельзя исключить, что они играют самостоятельную, патогенетическую роль. СРБ вызывает активацию макрофагов и выработку сосудистым эндотелием адгезивных молекул, что, вероятно, приводит к дестабилизации бляшки и способствует образованию тромба [12]. Высокий фибриноген, как известно, значительно увеличивает вязкость крови [13].

Таким образом, дальнейшее изучение роли фибриногена и СРБ в патогенезе ОКС может позволить не только оценить прогноз у этих больных, но и выработать новые подходы к лечению больных ОКС.

Заключение

Уровни СРБ и фибриногена на момент госпитализации коррелируют с течением и риском возникновения осложнений у больных ОКС без подъема сегмента ST.

Литература

1. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-26.
2. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med 1992; 326: 242-50, 310-8.
3. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leucocyte count with coronary heart disease. JAMA 1998; 279: 1477-82.
4. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. Circulation 1998; 98: 731-3.
5. Е.Ю. Васильева, В.Н. Орлов, З.С. Баркаган. Особенности гемостаза и липидного обмена у больных с различными патогенетическими формами стенокардии. Кардиология 1990; 8: 14-7.
6. Thomas L, Fateh-Moghadam Ah, Guder WG, et al. Proteindiagnostik. Diagnose. Therapiekontrolle. Frankfurt a. M., 1991, Behringwerke.
7. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. BMJ 2000; 321: 199-204.
8. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. Am J Cardiol 1990; 65(3): 168-72.
9. Emst E, Resch K. Fibrinogen as a cardiovascular risk review of the literature. Ann Intern Med 1993; 118: 956-63.
10. Meade TW. Fibrinogen in ischaemic heart disease. Eur Heart J 1995; 16(Suppl A): 31-5.
11. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. for the FRISC Study Group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. N Engl J Med 2000; 343: 1139-47.
12. Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин Атеросклероз и факторы воспаления: нелипидные механизмы действия статинов. PMЖ 2001; 9(10): 418-22.
13. Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, et al. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population. Circulation 2000; 102: 1634-8.

Поступила 30/12-2002