

СЕРДЕЧНЫЙ БЕЛОК, СВЯЗЫВАЮЩИЙ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Каштанова Е. В.¹, Воевода М. И.¹, Куимов А. Д.², Полонская Я. В.¹, Ложкина Н. Г.², Рагино Ю. И.¹

Цель. Сравнительно изучить у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), включая инфаркт миокарда (ИМ) и нестабильную стенокардию (НС), уровни сердечного белка, связывающего жирные кислоты (кардиоБСЖК) в крови, используя иммуноферментный и экспресс-методы его определения.

Материал и методы. В исследование было включено 250 пациентов с ОКС: 166 человек с ИМ и 84 человека с НС. У всех пациентов в 1-е и 10-е сутки заболевания забирали кровь из вены для биохимических исследований, включающих определение тропонина I методом иммуноферментного анализа (ИФА), КФК-МВ фотометрическим методом и кардиоБСЖК двумя методами: количественно, методом ИФА с использованием тест-системы БСЖК-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия) и качественно – иммунохроматографическим экспресс-тестом (НПО «БиоТест», Россия).

Результаты. Обнаружено, что уровень в крови кардиоБСЖК у мужчин в 1 сутки ИМ значительно выше, чем у женщин, и выше, чем у мужчин в 1 сутки НС. Данный показатель значимо коррелирует с наличием ИМ, в том числе Q-позитивным, с другими биомаркерами ОКС – тропонином I и КФК-МВ, а также с некоторыми воспалительными биомаркерами.

Заключение. КардиоБСЖК является значимым и чувствительным биомаркером повреждения миокарда и развития ОКС. Иммунохроматографический экспресс-тест кардиоБСЖК качественно «положительно» определяет этот показатель сыворотки крови при концентрации более низкой, чем 15 нг/мл.

Ключевые слова: сердечный белок, связывающий жирные кислоты, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, иммуноферментный анализ, иммунохроматографический экспресс-тест кардиоБСЖК.

Учреждение Российской академии медицинских наук – Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения РАМН (НИИ терапии СО РАМН)¹, Новосибирск; Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Росздрава (ГОУ ВПО НГМУ Росздрава)², Новосибирск, Россия.

Каштанова Е. В. – к. м. н., н. с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Воевода М. И. – д. м. н., член-корр. РАМН, директор НИИ терапии СО РАМН, Куимов А. Д. – д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Полонская Я. В. – к. м. н., ст. н. с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Ложкина Н. Г. – к. м. н., доцент. кафедры факультетской терапии, Рагино Ю. И.* – д. м. н., профессор, руководитель лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ragino@mail.ru, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1.

Рукопись получена 01.02.2011

Принята к публикации 11.01.2012

Российский кардиологический журнал 2012, 1 (93): 31-34

Распространенность и смертность от инфаркта миокарда (ИМ), объединенного наряду с нестабильной стенокардией (НС) и внезапной сердечной смертью в термин «острый коронарный синдром» (ОКС), крайне высоки в России и, в частности, в Сибири [1, 2].

При некрозе кардиомиоцитов вследствие нарушения целостности клеточных мембран в интерстициальное пространство и, далее, в кровь высвобождаются структурные белки и другие внутриклеточные макромолекулы. В связи с этим, для лабораторной диагностики ИМ широко используется количественное определение в крови нескольких биомаркеров миокардиального некроза, таких как сердечный тропонин I, фракция МВ креатинфосфокиназы (КФК-МВ), миоглобин, лактатдегидрогеназа и другие [3–5]. Определение тропонина I в крови успешно позволяет выявлять некроз кардиомиоцитов, однако только через 6–8 часов от начала заболевания. Использование же с этой целью определения миоглобина в крови, уровень которого при ИМ повышается уже с первых часов заболевания, ограничено его низкой специфичностью в отношении кардиомиоцитов [3, 4].

Одним из относительно новых биомаркеров ранней диагностики инфаркта миокарда является сердечный белок, связывающий жирные кислоты – кардиоБСЖК (основной энергетический субстрат кардиомиоцитов), который обладает рядом преимуществ. Во-первых, он высоко кардиоспецифичен вследствие максимальной концентрации его в кардиомиоцитах (0,5 мг/г). Во-вто-

рых, кардиоБСЖК, в отличие от других биомаркеров острого ИМ, имеет низкий молекулярный вес (15 кДа), свободно расположен в цитоплазме кардиомиоцитов и при их некрозе быстро попадает в кровоток [6, 7]. У пациентов с ИМ можно определить диагностически значимое повышение уровня кардиоБСЖК уже через 2–3 ч после развития клинических симптомов заболевания. В работах, посвященных изучению кардиоБСЖК при ОКС была показана его высокая диагностическая значимость в первые часы после появления признаков заболевания [8–11]. Проведенные исследования позволили Американской ассоциации сердца и Национального общества клинических биохимиков США рекомендовать кардиоБСЖК как наиболее перспективный ранний специфический биомаркер некроза миокарда [4, 5].

В иммуноферментных тест-системах (НПО «Иммунотех», ELISAs «НВТ» и др.) для количественного определения в сыворотке/плазме крови кардиоБСЖК указываются пороговые уровни для диагностики ИМ – 25–30 нг/мл [3, 5, 8]. Разработан также иммунохроматографический качественный экспресс-тест для определения кардиоБСЖК в цельной крови, в котором указан пороговый уровень для диагностики ИМ – 15 нг/мл [12].

Цель нашего исследования – сравнительное изучение уровней кардиоБСЖК в крови пациентов с ОКС, включая ИМ и НС, с использованием иммуноферментного и экспресс – методов для его определения.

Таблица 1

Концентрация кардиоБСЖК, тропонин I и КФК-МВ в сыворотке крови у пациентов с ОКС

Показатели	Группы пациентов	Инфаркт миокарда		Нестабильная стенокардия	
		1 сутки	10 суток	1 сутки	10 суток
КардиоБСЖК, нг/мл	Вся группа	2,1±0,3*	0,6±0,1*	1,0±0,2	0,3±0,1
	Мужчины	2,4±0,4*	0,6±0,2*	0,9±0,3	0,3±0,1
	Женщины	1,3±0,4	0,6±0,1*	1,3±0,4	0,2±0,1
Тропонин I, нг/мл	Вся группа	119,2±15,6*	113,7±14,0*	32,8±6,0	25,8±5,1
	Мужчины	108,6±12,3*	106,1±12,9*	32,8±6,1	25,8±3,0
	Женщины	145,9±30,6*	118,9±21,0*	40,5±7,6	31,7±5,6
КФК-МВ, ЕД/л	Вся группа	674,8±91,9*	708,8±83,6*	166,0±23,2	151,5±17,7
	Мужчины	656,3±87,3*	688,8±94,4*	181,4±29,9	163,0±24,1
	Женщины	717,8±95,6*	718,6±91,2*	118,1±12,6	105,7±12,7

Примечание: данные представлены как $M \pm \sigma$; * – $p < 0,05$ в сравнении с нестабильной стенокардией; # – $p < 0,05$ в сравнении с женщинами.

Сокращения: кардиоБСЖК – сердечный белок, связывающий жирные кислоты, КФК-МВ – фракция МВ креатинфосфокиназы.

Материал и методы исследования

Исследование было проведено в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ НИИ терапии СО РАМН и ГОУ ВПО НГМУ Росздрава. Проведение исследования было одобрено Этическими комитетами обоих учреждений (протоколы № 12 от 19.03.2009 г и № 9 от 20.04.2009 г). Всеми пациентами заполнялась форма Информированного согласия на участие в исследовании.

В исследование было включено 250 пациентов с ОКС (средний возраст – $59,1 \pm 6,1$ лет) – жителей Сибирского региона, в том числе 166 человек с ИМ (117 мужчин и 49 женщин) и 84 человека с НС (58 мужчин и 26 женщин). Средний возраст мужчин был $56,2 \pm 5,2$ лет, женщин – $62,1 \pm 5,3$ лет. Диагноз ИМ устанавливался по совокупности критериев, разработанных Европейским обществом кардиологов и Американской коллегией кардиологов (2000 г), включающих: а) типичный болевой приступ, б) изменения ЭКГ в 2-х и более последовательных отведениях с характерной для острого ИМ эволюцией (высокоамплитудный Т, отрицательный Т, подъем сегмента ST, патологический Q, депрессия сегмента ST, наличие QR), в) динамические изменения в уровне ферментов (КФК-МВ, тропонин I, миоглобин). У мужчин ИМ с зубцом Q был диагностирован в 73% случаев, без зубца Q – у 27% пациентов, у женщин – у 71% и 29% пациенток, соответственно. У мужчин трансмуральный ИМ был диагностирован у 31% пациентов, крупноочаговый – у 47%, мелкоочаговый – у 22% пациентов, а у женщин – у 25%, 53% и 22% пациентов, соответственно.

У всех пациентов 2 раза (в 1-е и 10-е сутки заболевания) утром натощак забирали кровь из вены и получали сыворотку крови для биохимических исследований, включающих определение таких биомаркеров ОКС, как тропонин I, КФК-МВ и кардиоБСЖК. Тропонин I определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе MULTISCAN (Labsystem) с использованием тест-системы ELISAs

(Biomerica). КФК-МВ определяли фотометрическим методом на Фотометре 5010–1 с использованием стандартных реактивов Biocon (Fluitest, Германия). КардиоБСЖК определяли двумя методами: 1) количественно, методом ИФА с использованием тест-системы БСЖК-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия), указывающей пороговый уровень для диагностики ИМ – 0,5 нг/мл; 2) качественно, иммунохроматографическим экспресс-тестом (НПО «БиоТест», Россия) для определения кардиоБСЖК в цельной крови, указывающим пороговый уровень для диагностики ИМ – 15 нг/мл. Во втором случае использовалась не цельная кровь, согласно инструкции к тесту, а также сыворотка крови.

Статистическую обработку результатов проводили в лицензионной версии программы SPSS for Windows с применением корреляционного, линейного регрессионного и One-Way ANOVA анализов с использованием критерия Даннета для множественного сравнения. Критерием достоверности считался $p < 0,05$. Все результаты представлены как $M \pm \sigma$.

Результаты и обсуждение

Как отмечено выше, в часто используемых иммуноферментных тест-системах (например, НПО «Иммунотех», ELISAs «НВТ» и др.) для количественного определения в сыворотке/плазме крови кардиоБСЖК указываются пороговые уровни для диагностики ИМ – 25–30 нг/мл [3, 5, 8]. В нашем исследовании для определения в сыворотке крови данного биомаркера мы использовали тест-систему БСЖК-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия), указывающую более низкий пороговый уровень для диагностики ИМ – всего 0,5 нг/мл.

Согласно данным таблицы 1, у пациентов с ИМ уровень кардиоБСЖК в сыворотке крови в 1-е сутки заболевания был в 2,1 выше, чем у пациентов с НС. У мужчин с ИМ этот показатель в 1-е сутки заболевания был выше в 2,7 раза, чем у мужчин с НС. У женщин подобного различия в 1-е сутки заболевания

не выявлено. Кроме того, у мужчин концентрация кардиоБСЖК в сыворотке крови в 1-е сутки заболевания была выше, чем у женщин в 1,8 раза. На 10-е сутки заболевания у пациентов всей группы ИМ, а также у мужчин с ИМ и у женщин с ИМ этот показатель был выше в 2,0, 2,0 и 3,0 раза, соответственно, чем аналогичный на 10-е сутки в группах больных с НС. Полученные результаты не противоречат данным других исследований. Так, согласно опубликованным результатам [8, 9], у больных с острым ИМ уровень в крови кардиоБСЖК намного выше, чем у больных с НС.

Обращает на себя внимание лишь тот факт, что у женщин подобного различия в 1-е сутки заболевания не выявлено, а у мужчин концентрация кардиоБСЖК в сыворотке крови в 1-е сутки заболевания была выше, чем у женщин. Это может быть связано с более выраженной массой миокарда у мужчин по сравнению с женщинами. Теоретические гипотезы по этому факту опубликованы ранее [7, 9].

В отношении других исследованных биомаркеров ОКС можно отметить следующее. Концентрация тропонина I в сыворотке крови в 1-е сутки заболевания у пациентов всей группы ИМ, а также у мужчин с ИМ и у женщин с ИМ была выше в 3,6, 3,3 и 3,6 раза, соответственно, нежели таковая в 1-е сутки при НС. Концентрация КФК-МВ в сыворотке крови в 1-е сутки заболевания у пациентов всей группы ИМ, а также у мужчин с ИМ и у женщин с ИМ была выше в 4,1, 3,6 и 6,1 раза, соответственно, нежели таковая в 1-е сутки НС. Полученные результаты также не противоречат данным других исследований [3, 5].

У 64 пациентов с ОКС, в том числе у 48 пациентов с ИМ (24 мужчины и 24 женщины) и у 16 пациентов с НС (8 мужчин и 8 женщин) только в 1-е сутки заболевания мы также определяли уровень кардиоБСЖК с помощью иммунохроматографического экспресс-теста.

Согласно данным таблицы 2, у пациентов с ИМ и НС и с положительным результатом экспресс-теста кардиоБСЖК, концентрации последнего в сыворотке крови, измеренные методом ИФА, были выше в 22,6 и 38,6 раза, соответственно, чем у пациентов с отрицательным результатом экспресс-теста кардиоБСЖК.

В дополнение к основным задачам исследования по результатам нескольких серий проб мы пришли к выводу, что вне зависимости от заболевания (ИМ или НС) и от пола (мужчины или женщины) результат экспресс-теста кардиоБСЖК в сыворотке крови был положительным при уровне концентрации кардиоБСЖК в сыворотке крови, измеренной методом ИФА, — выше 5,0 нг/мл.

Для проведения корреляционного анализа с учетом доминирующего непараметрического распределения значений исследуемых показателей мы исполь-

Таблица 2
Содержание кардиоБСЖК в сыворотке крови, измеренное иммуноферментным и экспресс-методами, у пациентов с ОКС

Группы пациентов	Экспресс-тест кардиоБСЖК	КардиоБСЖК (метод ИФА) нг/мл
С инфарктом миокарда (n=48)	Положительный (n=28)	11,3±6,0*
	Отрицательный (n=20)	0,5±0,5
С нестабильной стенокардией (n=16)	Положительный (n=6)	11,6± 6,0*
	Отрицательный (n=10)	0,3±0,2

Примечание: данные представлены как $M \pm \sigma$; * – $p < 0,05$ в сравнении с отрицательным результатом экспресс-теста кардиоБСЖК.

Сокращения: кардиоБСЖК – сердечный белок, связывающий жирные кислоты; ИФА – иммуноферментный анализ.

зовали критерий Спирмена. Во-первых, мы выявили сильные значимые корреляционные связи (коэффициент корреляции Спирмена, $r=0,795$, $p < 0,01$) между повышенным содержанием кардиоБСЖК в сыворотке крови, определенным методом ИФА и наличием положительного результата экспресс-теста биомаркера. Во-вторых, мы обнаружили значимые ($p < 0,01$) корреляционные связи концентрации кардиоБСЖК в сыворотке крови с наличием ИМ ($r=0,232$), в том числе Q-позитивного ИМ ($r=0,339$), с возрастом ($r=0,252$), с другими биомаркерами ОКС – с тропонином I ($r=0,311$), с КФК-МВ ($r=0,297$), а также с некоторыми, зачастую характерными для ОКС биомаркерами воспаления [10] – такими, как высоко чувствительный С-реактивный протеин (вчСРП, $r=0,261$), интерлейкин 6 (ИЛ-6, $r=0,283$) и ИЛ-8 ($r=0,237$). Корреляционных связей кардиоБСЖК с распространенностью и локализацией ИМ нами выявлено не было.

Таким образом, при сравнительном исследовании в сыворотке крови одного из относительно новых биомаркеров острого коронарного синдрома – кардиоБСЖК – мы можем констатировать, что этот показатель у мужчин в 1-е сутки инфаркта миокарда значительно выше, чем у женщин и чем у мужчин с нестабильной стенокардией в 1-е сутки; этот показатель значимо коррелирует с наличием инфаркта миокарда, в том числе Q-позитивного, с другими биомаркерами острого коронарного синдрома – тропонином I и КФК-МВ, а также с некоторыми воспалительными биомаркерами (вчСРП, ИЛ-6, ИЛ-8); иммунохроматографический экспресс-тест кардиоБСЖК достоверно качественно «положительно» определяет этот показатель не только в цельной крови при уровне кардиоБСЖК >15 нг/мл, но и в сыворотке крови при более низких концентрациях.

В целом, результаты нашего исследования подтверждают сложившееся в последние годы мнение о кардиоБСЖК как о перспективном, значимом и чувствительном биомаркере повреждения миокарда и развития острого коронарного синдрома [3–5, 11].

Литература

1. Gafarov V.V., Blaginina M.Yu. Mortality from acute myocardial infarction. (Epidemiological study on the basis of WHO programs "Register of Acute Myocardial Infarction", MONICA). *Cardiology*, 2005; 5: 49–51. Russian (Гафаров В.В., Благинина М.Ю. Смертность от острого инфаркта миокарда. (Эпидемиологическое исследование на основе программ ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда», МОНИКА). *Кардиология*, 2005; 5: 49–51).
2. Oschepkova E.V. Mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2001–2006 and ways to reduce it. *Cardiology*, 2009; 2: 67–72. Russian (Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению. *Кардиология*, 2009; 2: 67–72).
3. McCann C.J., Glover B.M., Menown I.B. et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *Eur. Heart J.*, 2008; 29 (23): 2827–2828.
4. Morrow D.A., Cannon C.P., Jesse R.L. et al. National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. *Circulation*, 2007; 115: 356–375.
5. Orak M., Ustundag M., Guloglu C. et al. The role of the heart-type fatty acid binding protein in the early diagnosis of acute coronary syndrome and its comparison with troponin I and creatine kinase-MB isoform. *Am. J. Emerg. Med.*, 2010; 28 (8): 891–896.
6. Erlikh A.D., Katrukha A.G., Trifonov I.F. et al. Acute coronary syndrome without ST segment elevation on ECG. Prognostic value of determination of cardiac form of the fatty acid binding protein. The results of the 12-month follow-up. *Cardiology*, 2005; 5: 13–21. Russian (Эрлих А.Д., Катруха А.Г., Трифонов И.Ф. и др. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ. Прогностическое значение определения сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты. Результаты 12-месячного наблюдения. *Кардиология*, 2005; 5: 13–21).
7. Storch J., McDermott L. Structural and functional analysis of fatty acid-binding proteins. *J. Lipid Res.*, 2009; 50: 126–131.
8. Andryukov B.G., Gelman E.A., Gabasova T.V. et al. Blood level of fatty acid binding protein in the first hours after acute myocardial ischemia after a successful thrombolysis: prediction and riskometriya complications. *Basic Research*, 2008; 2: 15–17. Russian (Андрюков Б.Г., Гельман Е.А., Габасова Т.В. и др. Уровень в крови белка, связывающего жирные кислоты, в первые часы после острой ишемии миокарда после проведения успешного тромболизиса: прогноз и рискометрия осложнений. *Фундаментальные исследования*, 2008; 2: 15–17).
9. Bruins Slot M.H., Reitsma J.B., Rutten F.H. et al. Heart-type fatty acid-binding protein in the early diagnosis of acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Heart*, 2010; 96 (24): 1957–1963.
10. Glatz J.F.C., Van der Voort D., Hermens W.T. Fatty Acid-binding protein as the Earliest Available Plasma Marker of Acute Myocardial Injury. *J. Clinical Ligand Assay*, 2002; 25: 167–177.
11. Gururajan P., Gurumurthy P., Nayar P. et al. Heart fatty acid binding protein (H-FABP) as a diagnostic biomarker in patients with acute coronary syndrome. *Heart Lung Circ.*, 2010; 19 (11): 660–664.
12. Zyryanova A.V., Yarkhno N.N., Nikolaev K.Yu. Efficiency of immunochromatographic method for cardiac fatty acid binding protein determination in the early differential diagnostic of acute coronary syndrome. *Blood circulation pathology and cardial surgery*, 2010; 4: 12–16. Russian (Зырянова А.В., Ярохно Н.Н., Николаев К.Ю. Эффективность иммунохроматографического метода определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, при ранней дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома. *Патология кровообращения и кардиохирургия*, 2010; 4: 12–16).

Heart-type fatty acid binding protein in acute coronary syndrome

Kashtanova E. V.¹, Voevoda M. I.¹, Kuimov A. D.², Polonskaya Ya. V.¹, Lozhkina N. G.², Ragino Yu. I.¹

Aim. To compare the serum levels of heart-type fatty acid binding protein (H-FABP), measured with immune-enzyme assay and immunochromatography express test system, in patients with acute coronary syndrome (ACS), such as myocardial infarction (MI) and unstable angina (UA).

Material and methods. The study included 250 ACS patients: 166 with MI and 84 with UA. At Days 1 and 10 of ACS, serum levels of troponin I (immune-enzyme assay), creatine kinase-MB (CK-MB; photometry), and H-FABP (quantitative measurement with immune-enzyme assay, H-FABP-IEA-BEST test system, Vector-Best, Russia; qualitative measurement with immunochromatography express test system, BioTest, Russia) were assessed in all participants.

Results. At Day 1, serum H-FABP levels were substantially higher in men vs. women with MI, and in men with MI vs. men with UA. This parameter significantly correlated with MI diagnosis, including Q-wave MI, with other ACS biomarkers (troponin I and CK-MB), and with selected inflammatory biomarkers.

Conclusion. H-FABP is a significant, sensitive biomarker of myocardial damage and ACS development. Immunochromatography express test system produced qualitatively "positive" results even in serum H-FABP concentrations lower than 15 ng/ml.

Russ J Cardiol 2012, 1 (93): 31-34

Key words: Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP), acute coronary syndrome, myocardial infarction, immune-enzyme assay, immunochromatography express test system H-FABP.

Institute of Internal Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences¹, Novosibirsk;
Novosibirsk State Medical University², Novosibirsk, Russia.