

Роль С-реактивного белка в стратификации кардиоваскулярного риска у больных с острым коронарным синдромом: оправдаются ли надежды клиницистов?

Цель работы — сравнение значимости высокочувствительных тропонина I и С-реактивного белка (вчТрI и вчСРБ) в предсказании повторных сердечно-сосудистых событий (ПССС) у больных после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС).

Материалы и методы. Исследовано 260 больных с ОКС – 179 (69 %) мужчин и 81 (31 %) женщину, средний возраст – (58,78 ± 1,24) года.

Результаты и обсуждение. Установлено, что уровень вчТрI связан с развитием ПССС в течение 6 мес после перенесенного ОКС, в отличие от вчСРБ.

Выводы. Повышенный уровень вчТрI может быть дополнительным прогностическим маркером для ПССС.

Ключевые слова:

острый коронарный синдром, стратификация риска, биомаркеры, высокочувствительный тропонин, С-реактивный белок.

Точная стратификация риска больных с острым коронарным синдромом (ОКС) представляет собой серьезную проблему, требующую немедленного решения [1]. Особенно высок риск пациентов в первые часы ОКС, поэтому он должен быть тщательно оценен сразу же после первого медицинского контакта.

В настоящее время разработаны мероприятия, которые включают в себя антиишемическое и антитромботическое фармакологическое лечение больных ОКС, а также различные стратегии их коронарной реваскуляризации. Они направлены на предотвращение или уменьшение осложнений ОКС и улучшение результатов лечения в соответствии с риском пациента с ОКС. Оценка риска представляет собой непрерывный процесс до выписки из стационара. Она может изменить стратегию лечения в любое время. Даже после выписки больной, перенесший ОКС, остается пациентом повышенного риска и заслуживает особого внимания.

В дополнение к некоторым универсальным клиническим маркерам риска, таким как пожилой возраст, сахарный диабет, почечная недостаточность или другие сопутствующие заболевания, начальные клинические проявления ОКС имеют большой вес для раннего прогноза. Наличие тахикардии, гипотонии или проявления сердечной недостаточности при госпитализации указывает на плохой прогноз и требует быстрой диагностики и неотложной терапии.

В настоящее время существует немало шкал, предназначенных для стратификации риска у больных с ОКС. В Рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) по ведению больных с ОКС без



**Н.П. Копица,
Е.И. Литвин**

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Копица Микола Павлович
д. мед. н., зав. відділу гострого інфаркту міокарда, ст. наук. співр.

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а
Тел. (057) 370-76-94
E-mail: n_kopitsya@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
13 листопада 2013 р.

подъема сегмента ST 2011 г. предлагается использовать признанную шкалу для оценки риска — GRACE и для оценки риска кровотечений — CRUSADE. Разработана шкала TIMI для больных с нестабильной стенокардией (НС) или ОКС без подъема сегмента ST.

В то же время продолжается изучение других маркеров, роль которых в патогенезе ОКС хорошо доказана и уровни которых могут иметь прогностическую значимость (E. Di Angelantonio, 2010; P. Elliott, 2009; R.V. D'Agostino, 2008 [4–6]). За последние 10 лет в многоцентровых исследованиях был широко исследован воспалительный маркер — высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ). По данным С.Р. Conti (2010), существуют неопровержимые доказательства того, что даже среди пациентов с тропонинотрицательным ОКС без подъема сегмента ST повышенные уровни СРБ (10 мг/дл) являются предикторами долгосрочной смертности в течение от 6 мес до 4 лет [3]. По данным исследования FRISC, повышенные уровни вчСРП ассоциированы с повышенной летальностью как во время самого ОКС, так и на протяжении 4 лет после него. Этот факт наблюдался в больших когортных исследованиях пациентов, госпитализированных для планируемой чрезкожной коронарной интервенции. У пациентов с длительно повышенным уровнем вчСРБ отмечался самый высокий риск. У 50-летних мужчин или старше, или у 60-летних женщин, или старше с уровнем ЛПНП ниже 130 мг/дл (3,36 ммоль/л), не находящихся на липидснижающей или иммуносупрессивной терапии, без клинических признаков коронарной болезни сердца (КБС), диабета, тяжелых воспалительных процессов, без противопоказаний к назначению статинов измерение СРБ может быть полезным для назначения статинотерапии. Статинотерапия в таких случаях считается показанной у данной категории пациентов при СРБ > 20 мг/мл (по данным С.Г. Канорского, 2009 [1]).

Однако вчСРП не играет никакой роли в диагностике ОКС.

По данным Р.М. Ridker (2000), уровень СРБ может быть использован для улучшения стратификации кардиоваскулярного риска [15], и на основании определения уровня СРБ у больных с ОКС может быть осуществлен выбор стратегии для пациентов, относящихся к группе промежуточного риска [16]. У относительно здоровых лиц, имеющих факторы риска КБС, или у пациентов с установленной коронарной болезнью сердца (стабильной или нестабильной) повышение СРБ может быть независимым фактором риска.

При анализе результатов исследования CAPTURE С. Heeschen и соавт. (2000) пришли к выводу, что СРБ имеет предсказательную значимость в отношении кардиального риска и повторных коронарных реваскуляризацій в течение 6 мес наблюдения за больными с НС, однако в начальном периоде (в течение 72 ч от начала заболевания) эту предсказательную значимость имеет тропонин Т, а не СРБ [8].

На основании исследования GUSTO K.J. Stefan и соавт. (2003) утверждают, что имеется независимая корреляция уровней тропонина Т и СРБ с летальностью больных, перенесших ОКС без подъема сегмента ST в течение 1 года [9].

Цель работы — сравнение значимости высокочувствительных тропонина I (вчТрI) и вчСРБ в предсказании повторных сердечно-сосудистых событий (ПССС) у больных после перенесенного ОКС.

Материалы и методы

В отделении реанимации и интенсивной терапии и в отделе острого инфаркта миокарда ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины» исследовано 260 больных с ОКС — 179 (69 %) мужчин и 81 (31 %) женщину, средний возраст составил $(58,78 \pm 1,24)$ года. В их число входили больные с ОКС с подъемом сегмента ST — 129 (49,6 %) человек, без подъема сегмента ST — 52 (20 %) человека, с НС — 79 (30,4 %) человек. Пациенты наблюдались в течение 6 мес после возникновения у них ОКС. Определение вчТрI проводилось при помощи метода Access AccuTnI, Beckman Coulter, в пг/мл. Высокочувствительный СРБ определяли при помощи иммуноферментного метода с использованием наборов DRG, CRP, HS, USA, в мг/л. Полученные данные представлены в виде медианы (стандартное отклонение) — М (δ).

Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа, в которой через 6 мес наблюдения отмечалось ПССС (повторный ОКС, инсульт, внезапная сердечно-сосудистая смерть); 2-я группа — ПССС не наблюдались.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований указаны в таблице. Корреляционный анализ выявил значимую корреляционную связь между уровнем СРБ и вероятностью повторной госпитализации ($r = +0,66$).

Для более точного определения прогностического значения вчТрI и вчСРБ у больных с ОКС использован ROC-анализ по В.П. Леонову. Суть анализа состоит в построении ROC-кривой, которая используется для демонстрации резуль-

татов бинарной классификации. При наличии прогностической значимости показателя площадь под ROC-кривой должна превышать 0,6. Наличие ПССС на протяжении 6 мес обозначена 1, их отсутствие — 0 (рис. 1, 2).

Площадь под кривой составляет 0,718, что является достоверным признаком. Можно утверждать, что уровень вчТрІ связан с развитием ПССС в течение 6 мес после перенесенного ОКС.

Площадь под кривой составляет 0,560, что находится за пределами достоверного интервала. Можно утверждать, что уровень вчСРБ не связан с развитием ПССС в течение 6 мес после перенесенного ОКС.

В настоящее время появились данные против патогенетической роли циркулирующего СРБ в развитии атеросклероза, установленные как в исследованиях на животных (I. Kardis и соавт., 2006; L.A. Lang и соавт., 2006; J.P. Casas и соавт., 2006; J.K. Rai и соавт., 2008; K. Tomonari и соавт., 2009 [2, 9, 12, 14, 19]), так и в генетических исследованиях на людях (К.Е. Taylor и соавт., 2005; Т.В. Grammer и соавт., 2009; R. Tomonars, 2009 [7, 19, 20]). По данным С. Richard Conti (2011 [3]), 40 % пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, госпитализированных в первые 6 ч от начала инфаркта миокарда, имели вчСРБ ниже 2 мг/л. По данным J.C. Kaski и соавт. (2010) [11, 12], сравнительное исследование множественных воспалительных маркеров SIESTA Study (2010) установило, что добавление СРБ не улучшает шкалу TIMI.

В Менделеевском рандомизированном метаанализе данных пациентов из 47 эпидемиологических исследований в 15 странах установлено следующее [2]:

1. Генетически обусловленное повышение СРБ не зависит от обычных факторов риска и риска КБС.

2. Сама концентрация СРБ не может быть причинным фактором ишемической болезни сердца (ИБС).

В то же время клиническое использование вчСРБ для стратификации риска у больных с ОКС (когортное исследование, проведенное внутри исследования OPUS-TIMI-16) установило, что повышение начальной концентрации вчСРБ строго ассоциируется со смертностью или с развитием сердечной недостаточностью у больных с ОКС (В.М. Scirica и соавт., 2009 [16]).

В декабре 2009 г. лабораторией «The Emerging Risk Factors Collaboration» был проведен метаанализ 54 проспективных исследований, опубликованный в The Lancet в январе 2010 г.

Таблица. Уровни вчТрІ и вчСРБ, определенные при госпитализации больных с ОКС

Группы больных	1 группа M(δ)	2 группа M(δ)	p
вчТрІ, пг/мл	0,354 (0,240)	5,866 (5,074)	0,04
вчСРБ, мг/л	6,93 (0,80)	6,27(0,53)	0,06

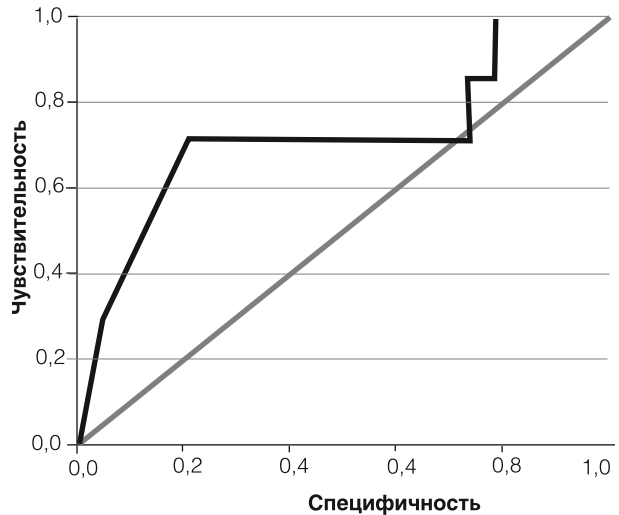


Рис. 1. ROC-кривая: вчТрІ — ПССС

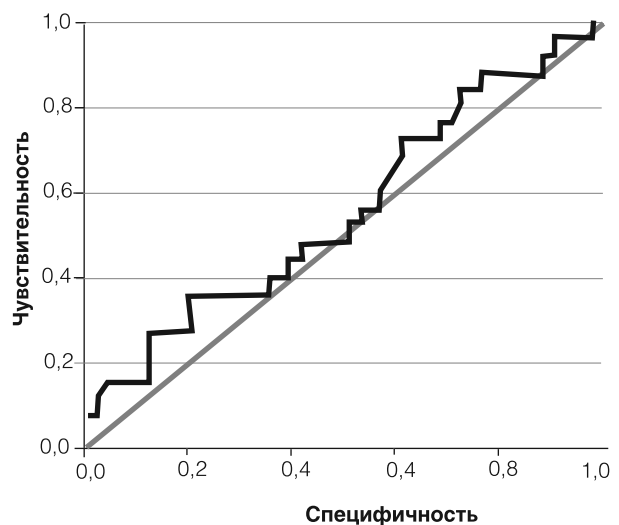


Рис. 2. ROC-кривая: СРБ — ПССС

Метаанализ был основан на медицинских записях 160 309 пациентов, не имеющих анамнеза сосудистых заболеваний. На основании полученных данных был сделан вывод, что концентрация СРБ имеет непрерывную связь с риском развития ИБС, ишемического инсульта, сосудистой смертностью и смертностью от некоторых форм рака и заболеваний легких. Актуаль-

ность СРБ для такого спектра разных по своей этиологии заболеваний неясна. Ассоциация СРБ с ИБС существенно зависит от традиционных факторов риска и других маркеров воспаления.

По данным В.М. Scirica и соавт. (2009), важным является тот факт, что повышение базового уровня СРБ у больных с ОКС четко ассоциируется со смертностью и развитием сердечной недостаточности [18].

Однако в сравнительном исследовании множественных воспалительных маркеров для стратификации риска у больных с ОКС — SIESTA (2010) [19], где сравнивались относительные прогностические способности различных воспалительных биомаркеров, было выяснено, что определение СРБ не улучшает прогностическую стратификацию ОКС-пациентов.

Таким образом, имеется дихотомия взглядов на роль СРБ в стратификации риска относительно здоровой популяции, больных КБС и ОКС. Анализируя результаты, полученные в Framingham Heart Study в 2008 г., В. D'Agostino Ralph и соавт. пришли к выводу, что СРБ умеренно улучшает реклассификацию кардиоваскулярного риска (2009 [20]).

На основании этих данных в рекомендациях ЕОК 2011 г. по ведению больных с ОКС без подъема сегмента ST не были даны рекомендации

в отношении использования СРБ для диагностики ОКС или стратификации риска ОКС-пациентов.

В проведенном нами исследовании определение вчСРБ не улучшало прогностическую стратификацию пациентов, перенесших ОКС, в то время как уровень вчТрI у них был связан с развитием ПССС в течение 6 мес после перенесенного ОКС.

Выводы

Повышенный уровень высокочувствительного тропонина I может быть дополнительным прогностическим маркером для повторных сердечно-сосудистых событий, в отличие от С-реактивного белка, не несущего данную дополнительную прогностическую информацию для предсказания возможных повторных сердечно-сосудистых событий.

Перспективы дальнейших исследований. Поскольку точная стратификация риска больных с ОКС недостаточно разработана на настоящий момент, постольку представляется актуальным дальнейшее исследование прогностических маркеров, в том числе воспалительной природы (цитокины, молекулы адгезии, факторы роста), оксидативного стресса, деградации фиброзной капсулы бляшки.

Список литературы

1. Канорский С.Г. Сердечно-сосудистые осложнения атеросклероза: возможности профилактики в XXI веке // Международный медицинский журнал. International Medical Journal.— 2009.— Т. 15, № 1 (57)— С. 23—31.
2. Casas J.P., Shan T., Cooper J. et al. Insight into the nature of the CRP-coronary event association using Mendelian randomization // Int. J. Epidemiol.— 2006.— № 35.— P. 922—931.
3. Conti R. C-reactive protein and ST-segment elevation myocardial infarction discordance // J. Am. Coll. Cardiol.— 2011.— N 58 (25)— P. 2662—2663.
4. D'Agostino R.B., Vasan R.S., Pencina M.J. et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care the Framingham Heart Study // Circulation.— 2008.— Vol. 117.— P. 743—753.
5. Di Angelantonio E., Lowe G., Peypys M.B. et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. The Emerging Risk Factors Collaboration // The Lancet.— 2010.— Vol. 375.— Iss. 9709.— P. 132—140.
6. Elliott P., Chambers J.C., Zhang W. et al. Genetic loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease // JAMA.— 2009.— in PubMed.
7. Gramer T.B., Winfried M., Wilfried R., Bernhard O.B., Hofmann M.M. C-reactive protein genotypes associated with circulating C-reactive protein but not with angiographic coronary artery disease: the LURIC study // Europ. Heart J.— 2009.— N 30.— P. 170—182.
8. Heeschen C., Hamm C.W., Bruemmer J., Simoons M.L. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial // J. Am. Col. Cardiol.— 2000.— Vol. 35.— P. 1535—1542.
9. Kardis I., de Maat M.P., Uterlender A.G. et al. C-reactive protein gene haplotypes and risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study // Eur. Heart. J. Med.— 2006.— N 27.— P. 1331—1337.

10. Kaski J.C. C-reactive protein improves risk prediction in patients with acute coronary syndrome, or does it? // Europ. Heart J.— 2010.— Vol. 31.— P. 274—277.
11. Kaski J.C., Fernandez-Berges D.J., Consuegra-Sanchez L. et al. A comparative study of biomarkers for risk prediction in acute coronary syndrome—Results of the SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in non-ST-elevation Acute coronary syndrome) study // Atherosclerosis.— 2010.— Vol. 212 (2)— P. 636—642.
12. Lang L.A., Carlson S.C.S., Hindorf L.A. et al. Association of polymorphisms in the CRP gene with circulating C-reactive protein levels and cardiovascular events // JAMA.— 2006.— N 296.— P. 2703—2911.
13. Lawlor D.A., Harbord R.M., Timpson N.J. et al. The association of C-reactive protein and CRP genotype with coronary heart disease: findings from five studies with 4610 cases amongst 18637 participants // PLoS One.— 2008.— N 3.— e 3011.
14. Pai J.K., Mukamal K.J., Rexrode K.M., Rimm E. C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms, CRP levels, and risk of incident coronary heart disease in two nested case-control studies // PLoS One.— 2008.— N 3.— e 1395.
15. Ridker P., Hennekens C., Buring J.E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction cardiovascular disease in women // N. Engl. J. Med.— 2000.— N 342.— P. 836—843.
16. Ridker P.M., Buring J.E., Shih J. et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women // Circulation.— 1998.— Vol. 98.— P. 731—733.
17. Scirica B.M., Cannon C.P., Sabatine M.S. et al. Concentrations of C-Reactive Protein and B-Type Natriuretic Peptide 30 Days after Acute Coronary Syndromes Independently Predict Hospitalization for Heart Failure and Cardiovascular Death // Clinical Chemistry.— 2009.— Vol. 55 (2)— P. 265—273.
18. Stefan K.J., Lindahl B., Siegbahn A. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of

- Strategies to Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy // Circulation.— 2003.— Vol. 108.— P. 275—281.
19. Taylor K.E., Giddings J.C., van den Berg C.W. C-Reactive Protein Induced In Vitro Endothelial Cell Activation Is an Artefact Caused by Azide and Lipopolysaccharide // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.— 2005.— Vol. 25.— P. 1225—1230.
20. Tomonari K., Shuji K., Ying Yu et al. Human CRP does not promote atherosclerosis in transgenic rabbits // Circulation.— 2009.— N 120.— P. 2088—2094.

М.П. Копиця, О.І. Литвин

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

Роль С-реактивного білка у стратифікації кардіоваскулярного ризику у хворих із гострим коронарним синдромом: чи справдяться надії клініцистів?

Мета роботи — порівняння значущості високочутливих тропоніну І і С-реактивного білка (вчТрІ і вчСРБ) у прогнозі повторних серцево-судинних подій (ПССП) у хворих після перенесеного гострого коронарного синдрому (ГКС).

Матеріали та методи. Досліджено 260 хворих із ГКС — 179 (69 %) чоловіків і 81 (31 %) жінку, середній вік — (58,78 ± 1,24) року.

Результати. Встановлено, що підвищений рівень вчТрІ може бути додатковим прогностичним маркером для ПССП, на відміну від вчСРБ, що не володіє такою додатковою прогностичною інформацією.

Висновки. Підвищений рівень високочутливого тропоніну І може бути додатковим прогностичним маркером для повторних серцево-судинних подій.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, стратифікація ризику, біомаркери, високочутливий тропонін, С-реактивний білок.

N.P. Kopytsya, Ye.I. Lytvyn

GI «L.T. Mala National Therapy Institute of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

The role of C-reactive protein in the cardiovascular risk stratification in patients with acute coronary syndrome: will the hopes of clinicians be fulfilled?

Objective. To compare the values of the highly sensitive measurements of troponin I and CRP (hsCRP and hsTpI) in the prediction of recurrent cardiovascular events (RCVE) in patients after ACS.

Materials and methods. 260 patients with ACS have been included in the study, 179 (69 %) men and 81 (31 %) women, the mean age (58.78 ± 1.24) years.

Results and discussion. It has been established that the increased hsTpI levels may be the additional prognostic marker for RCVE in contrary hsCRP, which does not possess such additional prognostic information.

Conclusions. The increased level of hsTpI may be an additional prognostic marker for RCVE.

Key words: acute coronary syndrome, risk stratification, biomarkers, highly sensitive troponin, C-reactive protein.