



Н.П. Копица, Е.И. Литвин

## БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины», г. Харьков

**Ключові слова:** гострий коронарний синдром, С-реактивний протеїн, тропонін.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, С-реактивный протеин, тропонин.

**Key words:** acute coronary syndrome, C-reactive protein, troponin.

Багато сучасних досліджень показали, що розвиток гострого коронарного синдрому (ГКС) супроводжується значними біохімічними змінами – збільшенням рівня маркера некрозу міокарда – тропоніну (Тр), запального маркера – С-реактивного протеїну (СРП). Метою дослідження було вивчення прогностичного значення збільшення рівнів Тр та СРП у хворих на ГКС. Встановлено велику кількість ускладнень у хворих, що перенесли ГКС, та збільшення рівнів Тр та СРП у відповідності клінічному варіанту ГКС, а також прямий кореляційний зв'язок між даними показниками.

Многочисленные современные исследования показывают, что развитие острого коронарного синдрома (ОКС) сопровождается значимыми биохимическими изменениями - увеличением уровня маркера некроза миокарда – тропонина (Тр), воспалительного маркера - С-реактивного белка (СРБ). Целью исследования явилось прогностической значимости нарастания уровней Тр и СРБ у больных ОКС. Установлены большое количество осложнений у больных, перенесших ОКС, увеличение уровней Тр и СРБ в соответствии с клиническим вариантом ОКС, а также прямая корреляционная связь между данными показателями.

Many trials show that the acute coronary syndrome (ACS) development is attended by significant biochemical changes – increasing of the marker of necrosis – troponin I, marker of an inflammation – C-reactive protein. The aim of the study was to investigate the prognostic value of the growing level of these indices in ACS patients. Significant correlation between these markers has determined which has corresponded to the clinician form of the ACS.

В 2007 г. Американским Колледжем Кардиологов в ассоциации с Американской Ассоциацией Сердца на-растание уровней кардиальных маркеров некроза (преимущественно кардиальных тропонинов I или T (Тр I или Тр T)) при остром коронарном синдроме (ОКС) совместно с ишемическими кардиальными симптомами, ЭКГ-изменениями или новой абнормальностью движения сердечной стенки было названо основополагающими признаками диагностики инфаркта миокарда (ИМ)[1]. Установлено, что большая часть Тр связана с контрактивным аппаратом кардиомиоцитов, но 3% Тр I и 6% ТрT находятся в свободной форме в цитоплазме [2]. Начальное повышение Тр, определяемое в циркуляции после миокардиального некроза, происходит за счет свободной цитозольной формы, а дальнейшее повышение – за счет деградации контрактивного пула. Повышение тропонинов определяется через 3-6 часов от начала симптомов и сохраняется 10-14 дней. Пациенты, перенесшие нестабильную стенокардию (НС), у которых определялся нормальный уровень МВ фракции креатинфосфокиназы, могут иметь минимальный миокардиальный некроз, определяемый при помощи повышения содержания Тр I или ТрT [3,4]. В одном из первых больших прогностических исследований Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease Trial [5] установлено, что на протяжении 5 месяцев после дестабилизации ишемической болезни сердца частота событий - смерти/ИМ - была максимальной - 16,1% для наибольшего терциля (Тр Т>0,18 нг/мл), меньшей - 10,5% - для второго терциля (0,06<Тр Т>0,18 нг/мл), минимальной - 4,3% - для наименьшего терциля (Тр Т<0,06 нг/мл) пациентов. При этом уровень Тр Т был независимым от возраста, пола, наличия диабета, гипертензии, предыдущих инфарктов и депрессии сегмента ST прогностическим маркером.

Повышенный уровень С-реактивного протеина (СРП),

согласно многим крупным исследованиям, предсказывает будущие коронарные события у относительно здоровых субъектов [6], у пациентов со стабильной стенокардией [7] и пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда [8]. Уровень СРП не зависит от общих проявлений атеросклероза, от числа стенозированных коронарных артерий, выявляемых при ангиографии, и от других факторов риска [9]. Считается, что хорошо известное повышение СРП у пациентов с ОКС демонстрирует процесс, отличный от низкоуровневого повышения СРБ при хронической фазе атеросклеротической болезни.

**ЦЕЛЮ ИССЛЕДОВАНИЯ** явилось изучение прогностической роли Тр I и СРП у больных ОКС.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 54 больных ОКС, средний возраст составил 61,9 (94,6) лет (данные представлены в виде медиана (среднее квадратичное отклонение)). Среди обследованных больных было 44 мужчины (81%) и 10 (19%) женщин. Диагноз ОКС с подъемом сегмента ST был установлен у 26 больных, без подъема ST – у 19, НС – у 9 пациентов. Группу сравнения составили 16 лиц со стабильной стенокардией II ф.к., 9 мужчин и 7 женщин.

Оценивалась связь уровней Тр I и СРП при поступлении больных с ОКС и возникновением крупных сердечно-сосудистых событий (ССС) (смерть, инфаркт, инсульт) или наличие стабильной стенокардии к 6-му месяцу после перенесенного ОКС.

Летальность пациентов от СССР к 6 месяцу наблюдения составила 19%. Пациенты получали терапию: аспирин (аспирин-кардио-100 мг/сутки или кардиомагнил - 75мг/сутки), клопидогрель (нагрузочная доза – 300мг, затем 75 мг/сутки), карведилол 25-50 мг/сутки или метопролол – 50-100 мг/сутки, или бисопролол – 2,5-10 мг/сутки,



рампиприл – 5-10 мг/сутки, симвастатин – 20 мг/сутки или аторвастатин – 10-20 мг/сутки, больные ОКС с подъемом сегмента ST при госпитализации в первые 12 часов от начала болевого синдрома получали тромболитическую терапию стрептокиназой – 1,5 млн. ЕД.

В исследование не включали пациентов с сопутствующими острыми воспалительными, инфекционными, онкологическими, иммунокомплексными заболеваниями и хроническими заболеваниями в стадии обострения.

В исследование не включали пациентов с сопутствующими острыми воспалительными, инфекционными, онкологическими, иммунокомплексными заболеваниями и хроническими заболеваниями в стадии обострения.

Уровень Тр I определялся иммуноферментным методом, суперчувствительного СРП – иммунофлюоресцентным методом.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при методами вариационной статистики с использованием пакета программ “Microsoft Excel”.

Проверка полученных данных на соответствие нормальному распределению показала, что закон их распределения отличается от нормального, поэтому для статистического анализа были выбраны непараметрические параметры – медиана и стандартное отклонение.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После выписки из стационара контроль за состоянием больных и коррекция терапии осуществлялись по телефону. Запланированные повторные обследования проводились через 6 месяцев после возникновения ОКС. За время наблюдения умерло 10 пациентов (19%), повторный инфаркт миокарда развился также у 10 больных (19%), инсульт – у 3 (6%), через 6 месяцев после перенесенного ОКС стабильная стенокардия отмечена у 17 (31%) пациентов, что графически представлено на *диаграмме*.

Уровни Тр I и СРП у исследуемых пациентов с ОКС в день госпитализации представлены в *таблице*.

Таблица

Уровни Тр I и СРП у пациентов с ОКС.

|                  | Тр I, нг/мл  | СРП, мг/л   |
|------------------|--------------|-------------|
| ОКС с зубцом Q   | 10,45 (29,9) | 69,9 (76,8) |
| ОКС без зубца Q  | 3,6 (6,0)    | 3,4 (3,7)   |
| НС               | 0,2 (0,9)    | 19,9 (1,3)  |
| Группа сравнения | 0,1 (0,2)    | 2,7 (2,5)   |

*Примечание:* данные представлены в виде медиана (стандартное отклонение).

Для выявления различия в показателях исследуемых групп использовался двухвыборочный критерий Вилкоксона (медианный) при уровне значимости 0,05. Полученные результаты позволяют отвергнуть нулевую гипотезу о равенстве показателей (уровней Тр I и СРП) между собой и группой сравнения.

При проведении рангового корреляционного анализа между уровнями Тр I и СРП у больных ОКС в момент госпитализации и крупными ССС через 6 месяцев от начала заболевания были выявлены значимые коэффициенты корреляции (r):

1) в группе больных ОКС с подъемом сегмента ST:  $r=+0,57$  между уровнем Тр I и летальностью пациентов через 6 месяцев после ОКС;

2) в группе больных ОКС без подъема сегмента ST:  $r=+0,62$  между уровнем Тр I и летальностью пациентов через 6 месяцев после ОКС;

3) у всех пациентов:  $r=+0,41$  между уровнем СРП и летальностью пациентов через 6 месяцев после ОКС.

Таким образом, высокие уровни Тр I и СРП у больных ОКС могут прогнозировать высокую летальность данных пациентов через 6 месяцев после возникновения у них ОКС. Данные результаты подчеркивают необходимость определения уровней Тр I и СРП при госпитализации пациентов с ОКС не только с диагностической, но и с прогностической целями.

Следует отметить, что наблюдаемые пациенты после перенесенного ОКС получали всю терапию в соответствии с рекомендациями Украинского общества кардиологов, однако их полугодовая летальность оставалась крайне высокой.

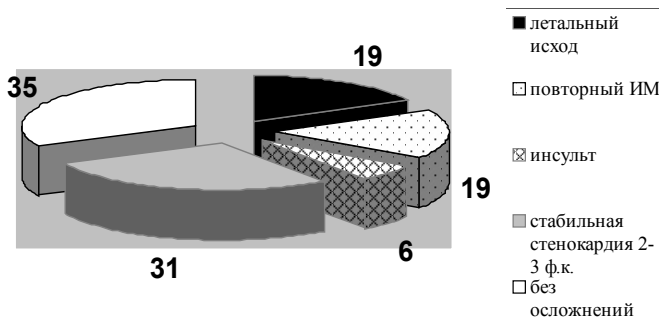
Более широкое внедрение в медицинскую практику ангиографического обследования с возможным последующим хирургическим вмешательством (баллонная ангиопластика, стентирование коронарных артерий, аорто-коронарное шунтирование) позволит предотвратить сердечно-сосудистую смерть у больных, перенесших ОКС.

### ВЫВОДЫ

1. В течение первого полугодия после перенесенного ОКС возникает до 65% сердечно-сосудистых событий.

2. Увеличение летальности в группах больных ОКС с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST через 6 месяцев после развития ОКС ассоциируется с величиной Тр I, определенного на момент госпитализации по поводу ОКС.

Диаграмма  
% сердечно-сосудистых событий у пациентов через 6 месяцев после перенесенного ОКС.





3. Увеличение летальности пациентов с ОКС в ассоциируется ростом СРП, определенного на момент госпитализации по поводу ОКС.

4. Необходимо более широкое внедрение в медицинскую практику ангиографического обследования больных, перенесших ОКС, с возможным последующим хирургическим вмешательством, особенно у пациентов с высокими уровнями Тр I и СРП.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Тр – тропонин

ОКС – острый коронарный синдром

ИМ – инфаркт миокарда

НС – нестабильная стенокардия

СРП – С-реактивный протеин

ССС – сердечно-сосудистые события

#### ЛИТЕРАТУРА

1. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction // J. Am. Coll. Card. - 2007; 50:1-157, doi:10.1016/j.jacc.2007.02.013 (Published online 6 August 2007).

2. James A. De Lemos. Biomarkers in Heart Disease // Blackwell Publishing – 2008. – P. - 39.

3. Hamm C., Ravkilde I, Gerhardt W et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina // N.Engl.J.Med. – 1992. – 327. – 146-150.

4. Heidenreich P.A., Allogiamento T., Melsop K., et al. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome- a meta - analysis // J. Am. Coll. Card. – 2001. – 38. – 478-485.

5. Lindahl B., Venge P., Wallentin P. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group // J. Am. Coll. Card. – 1997. – 29. – 43-48.

6. Ridker P.M., Yenneken C.H., Buring J.E., Rifai N. C-reactive protein and other marker of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women // N. Engl. J. Med. – 2000. – 342. – 836-843.

7. Sabatine M.S., Morrow D.A., Jablonsky K.A. et al. Prognostic significans of the Centers for disease control/American Heart Assosiation high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease // Circulation – 2007. – 115. – 1528 – 1536.

8. Chew D.P., Bhatt D.L., Robbins M.A. et al. Incremental prognosticvalue of elevated base-line C-reactiveprotein among estadlshed markers of risk in percutaneous coronary intervention // Circulation – 2001. – 104. – 992 – 9976.

9. Sukhija R., Fahdi I., Garza L. et al. Inflammatory markers, angiographic severity of coronary artery disease, and patients outcome // Am. J. Cardiol. – 2007. – 99. – 879-884.

10. Ever D.G., David R.R. Acute coronary syndrome: unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction // 2003.- BMJ. – 2003. -326(7401): 1259–1261.

#### Сведения об авторах:

Копица Николай Павлович, д.м.н., зав. отделом острого инфаркта ГУ «Институт терапии им. Л.Т.Малой АМН Украины».

Литвин Е.И., к.м.н., н.с. отдела острого инфаркта ГУ «Институт терапии им. Л.Т.Малой АМН Украины».

**Контактный телефон:** 057-370-76-94. E-mail: OlenaLytvyn2005@ukr.net