

©ГОЛОЩАПОВ-АКСЕНОВ Р.С., 2018

УДК 616.12-009.72-06:616.127-005.8-008.6-036.11-037-008.9-074

Голощاپов-Аксенов Р.С.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА ПО ИНФОРМАТИВНЫМ ПАРАМЕТРАМ

ФПКМР Медицинского института Российского университета дружбы народов, 117198, Москва, Россия

Острый коронарный синдром является актуальной проблемой в медицине из-за высокой летальности и сложности диагностики. При этом неизвестной остаётся информативность лабораторных биомаркёров крови и отсутствуют математические модели для прогнозирования вероятности развития острого коронарного синдрома. Цель работы – оценка информативности лабораторных биомаркёров крови для осуществления прогнозирования острого коронарного синдрома без подъёма сегмента ST. Острый коронарный синдром изучен у 155 больных, у которых определена информативность лабораторных биомаркёров крови и методом пошагового регрессионного анализа проведено прогнозирование данной патологии. Для диагностики острого коронарного синдрома следует определять в периферической крови содержание тропонина T, креатинкиназы-MB, натрийуретического пептида, лактатдегидрогеназы-1 и лактатдегидрогеназы-2. Регрессионная модель, разработанная с включением в неё тропонина T, креатинкиназы-MB и натрийуретического пептида обеспечивает с высокой точностью прогнозирование острого коронарного синдрома.

Ключевые слова: острый коронарный синдром; лабораторные биомаркёры крови.

Для цитирования: Голощاپов-Аксенов Р.С. Прогнозирование и диагностика острого коронарного синдрома по информативным параметрам. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (5): 287-289. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-5-287-289>

Goloschapov-Aksenov R.S.

THE PROGNOSTICATION AND DIAGNOSTIC OF ACUTE CORONARY SYNDROME ACCORDING INFORMATIVE PARAMETERS

The Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "The Peoples' Friendship University of Russia", 117198, Moscow, Russia

The acute coronary syndrome is an actual problem in medicine because high lethality and complicity of diagnostic. At that, informativeness of laboratory biomarkers of blood continues to be unknown and mathematical models for prognosticating possibility of development of acute coronary syndrome are lacking. The purpose of study is to evaluate informativeness of laboratory biomarkers of blood for implementing prognostication of acute coronary syndrome without segment ST elevation. The acute coronary syndrome was analyzed in 155 patients with already established informativeness of laboratory biomarkers of blood and prognostication of the given pathology was applied using step-by-step regression analysis. To diagnose acute coronary syndrome content of troponin T, creatine kinase-MB, natriuretic peptide, lactate dehydrogenase-1 and lactate dehydrogenase-2 are to be detected in peripheral blood. The regression model developed with including in it troponin T, creatine kinase-MB, natriuretic peptide ensures with high accuracy prognostication of acute coronary syndrome.

Key words: acute coronary syndrome; laboratory biomarkers of blood.

For citation: Goloschapov-Aksenov R.S. The prognostication and diagnostic of acute coronary syndrome according informative parameters. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2018; 63(5): 287-289. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-5-287-289>

For correspondence: Goloschapov-Aksenov R.S. candidate of medical sciences, researcher of the chair of cardio-vascular surgery of the Faculty of Advanced Training of Medical Personnel of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "The Peoples' Friendship University of Russia", e-mail: mzmo-endovascular@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 28.01.2018

Accepted 03.02.2018

Введение. Острый коронарный синдром (ОКС) объединяет группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда (ОИМ) или нестабильную стенокардию [1]. Несмотря на широкое внедрение ранних чрескожных коронарных вмешательств и применение новых мощных антитромбоцитарных препаратов для лечения больных с ОКС, частота рецидивов ишемических событий, связанных с атеротромбозом, остаётся достаточно высокой [2]. Еже-

суточно в Российской Федерации регистрируется от 9000 до 25 000 вызовов скорой медицинской помощи по поводу ОКС [3]. Среди больных с ОКС без подъёма сегмента ST (ОКСбпST), получавших ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел, частота ОИМ, ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смерти в течение 12 мес составила 9,3% [4]. У 30–40% пациентов с диагнозом ОКС причиной ухудшения клинического состояния является дестабилизация ишемической болезни сердца и среди них до 80% не имеют подъёма сегмента ST [5].

В последние годы отмечается увеличение частоты развития ОКСбпST по сравнению с ОКС с подъёмом сегмента ST (ОКСпST), что подтверждают количество госпитализа-

Для корреспонденции: Голощاپов-Аксенов Роман Сергеевич, канд. мед. наук каф. сердечно-сосудистой хирургии; e-mail: mzmo-endovascular@mail.ru

ций в стационары, выполненных операций по реваскуляризации миокарда и госпитальная летальность при данных вариантах ОКС. Летальность при ОКСбпST в России достигает 17,5–20,9%, при ОКСбпST – 2,3–2,9%, а в странах Европы при ОКСбпST – 7,5% и ОКСбпST – 2,9%[3].

Диагностика ОКСбпST остаётся сложной, так как ЭКГ в 12 отведениях может оказаться нормальной у двух третей больных и лишь у одной трети пациентов регистрируются характерные нарушения, включающие депрессию сегмента ST, транзиторную элевацию сегмента ST и изменения зубца T [6]. Поэтому лабораторные методы диагностики и определение биомаркёров играют важную роль в диагностике ОКСбпST [5]. Однако информативность лабораторных биомаркёров (ЛБ) крови при ОКСбпST неизвестна, как и неизученным остаётся прогнозирование данной патологии, что не позволяет проводить упреждающие лечебные мероприятия.

Цель выполненного исследования – оценка информативности ЛБ крови для осуществления прогнозирования ОКСбпST.

Материал и методы. Исследование выполнено на клинических базах кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПКМР Медицинского института Российской академии наук дружбы народов, Центральной городской клинической больницы г. Реутов Московской области в 2015–2016 гг.

Критерии включения: больные ОКСбпST с многососудистым поражением коронарного русла (риск по SYNTAXscore = 23–32); высокая и средняя степень риска по шкале GRACE; отсутствие в анамнезе реваскуляризации миокарда.

Критерии исключения: больные с очень высоким риском по шкале GRACE (кардиогенный шок, жизнеугрожающие аритмии, острая сердечная недостаточность и т.п.); поражение ствола левой коронарной артерии.

Обследовано 155 больных ОКСбпST (основная группа) и 48 практически здоровых лиц (контроль). Всем обследуемым делали ЭКГ в 12 отведениях, определяли ЛБ в периферической крови, содержание аспаргатаминотрансферазы (АСТ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), тропонина Т, креатинкиназы-МВ, миоглобина, натрийуретического пептида, ЛДГ-1, ЛДГ-2 и креатинина. Определение креатинкиназы-МВ, тропонина Т выполнено иммунохроматографическим методом с использованием тестов FCONBiotech. Уровень ЛПВП определяли фотометрическим методом на автоматическом анализаторе ModularP-800/ISE (компания «РошДиагностика», Швейцария) с использованием реактивов и образцов этой же фирмы, миоглобина – иммунотурбидиметрическим методом для определения миоглобина в сыворотке на анализаторе Mindrayсерии BS, натрийуретического пептида – методом иммунохроматографии, креатинина – колориметрическим химическим методом Поппера, основанным на реакции Яффе. Содержание изоферментов ЛДГ-1 и ЛДГ-2 изучено с помощью электрофореза на ацетате целлюлозы.

Информативность ЛБ крови определялась по формуле:

$$J = 10 \lg \frac{P_1}{2 \times 0,5 \times (P_1 - P_2)}$$

где J – информативность признака, P_1 – распространённость изменений от нормы признака в контроле, P_2 – распространённость изменений от нормы данного же признака в основной группе (больные ОКСбпST).

Обработка данных проводилась с применением пакета Statistica 6.0. Для оценки достоверности использовались критерии Т-Уайта.

Результаты и обсуждение. Среди изученных ЛБ плазмы крови у больных с ОКСбпST наибольшие отклонения от аналогичных параметров контрольной группы имеют тропонин Т, креатинкиназа-МВ (см. таблицу). При этом изменения названных ЛБ крови характеризуются достоверным повышением у пациентов с ОКСбпST ($p < 0,001$). Так, в сравнении с контрольной группой у больных ОКСбпST установлено увеличение содержания в периферической крови тропонина Т в 437 раз, что указывает на важное диагностическое значение исследования данного ЛБ для верификации рассматриваемой патологии. Повышение содержания креатинкиназы-МВ возросло при развитии ОКСбпST в 5,4 раза по сравнению с группой контроля. Практически эквивалентные отклонения от показателей контрольной группы установлены при развитии ОКСбпST для миоглобина и натрийуретического пептида ($p < 0,001$). Как и предыдущие ЛБ крови, так и содержание миоглобина и натрийуретического пептида репрезентативно выше у пациентов с ОКСбпST. Изменение содержания миоглобина и натрийуретического пептида в крови больных ОКСбпST повысилось существенно – в 5,8 и 5,7 раза соответственно по отношению к контролю. Возрастные концентрации названных ЛБ крови, наряду с рассмотренными выше тропонином Т и креатинкиназой-МВ, позволяет отнести их к ЛБ, играющим ведущую роль в диагностике ОКСбпST. Репрезентативным у пациентов с ОКСбпST оказалось повышение содержания в крови АСТ ($p < 0,001$). Несколько ниже у больных ОКСбпST увеличение абсолютного значения активности ферментов ЛДГ-1 и ЛДГ-2 в крови, определение которых входило в задачи настоящего исследования. При этом соотношение активности данных изоферментов нами не рассматривалось. Менее выраженные изменения в группе исследованных ЛБ крови свойственны ЛПВП и креатинину, несмотря на статистически значимое превышение параметров по сравнению с контролем.

Диагностическая значимость ЛБ плазмы крови, оценённая по величине информативности, показывает что важнейшими ЛБ крови для верификации ОКСбпST являются тропонин Т, креатинкиназа-МВ и натрийуретический пептид, имеющие высокие значения меры информативности (см. таблицу). Информативность вышеперечисленных ЛБ крови при ОКСбпST различается незначительно, наивысшей обладает тропонин Т. Второе ранговое место по уровню информативности среди исследованных ЛБ

Лабораторные биомаркеры крови и их информативность у больных ОКСбпST

Лабораторный биомаркёр	Пациенты с ОКСбпST	Контроль	Информативность
АСТ, Ед, л	76,5 ± 2,4*	18,7 ± 1,8	392,6
ЛПВП, ммоль/л	1,0 ± 0,07*	1,8 ± 0,06	127,4
Тропонин Т, мкг/л	61,2 ± 4,1*	0,14 ± 0,03	587,5
Креатинкиназа-МВ, МЕ/л	362,8 ± 6,9*	67,1 ± 5,2	565,4
Миоглобин, мкг/л	274,5 ± 5,3*	47,2 ± 3,1	305,6
Натрийуретический пептид, пг/мл	368,5 ± 6,5*	64,7 ± 4,0	530,9
ЛДГ-1, МЕ/л	325,3 ± 4,2*	108,6 ± 3,4	475,2
ЛДГ-2, МЕ/л	236,4 ± 3,8*	90,8 ± 3,7	461,7
Креатинин, мкмоль/л	147,5 ± 3,2	78,1 ± 2,8	236,4

Пр и м е ч а н и е . * – различие достоверно по отношению к контролю.

крови занимает креатинкиназа-МВ, параметр информативности которой несколько ниже, чем тропонина Т. По отношению к показателю информативности последнего и креатинкиназы-МВ более существенно отличается аналогичный параметр натрийуретического пептида.

Высокая и практически одинаковая по величине информативность выявлена для изоферментов ЛДГ-1 и ЛДГ-2, которые, безусловно, также следует учитывать при лабораторной диагностике ОКСбпST как одни из приоритетных ЛБ плазмы крови наряду с указанными выше тропонином Т, креатинкиназой-МВ и натрийуретическим пептидом. Среди изученных ЛБ плазмы крови для выявления ОКСбпST важное значение имеет определение содержания АСТ, информативность которой характеризуется значительной величиной. Существенной для верификации диагноза ОКСбпST является информативность миоглобина, хотя её величина почти в 2 раза ниже идентичного показателя тропонина Т. Определение информативности других ЛБ крови у больных ОКСбпST позволило обнаружить, что значительную диагностическую ценность для данной патологии имеет содержание в плазме крови креатинина. Наиболее низкий показатель информативности при ОКСбпST среди исследованных ЛБ крови свойственен ЛПВП.

Методом пошагового регрессионного анализа для прогнозирования развития ОКСбпST создана математическая модель $y_1 = 8,56x_1 + 7,12x_2 + 6,24x_3 + 54,83$,

где y_1 – вероятность развития ОКСбпST, x_1 – содержание в плазме крови тропонина Т, x_2 – содержание в крови креатинкиназы-МВ, x_3 – содержание в крови натрийуретического пептида. Математическая модель адекватна по критерию Фишера ($p < 0,001$) и показывает, что при величине $y_1 = 936,73 - 54621,3$ и выше вероятность развития ОКСбпST высока ($p < 0,001$). При значении $y_1 = 935,73$ и менее прогнозируется отсутствие у пациента ОКСбпST ($p < 0,001$).

На неблагоприятный прогноз указывает, по мнению M.Roffi и соавт. [1], повышение уровня тропонина в крови у здоровых людей и прежде всего хроническое. Сердечные тропонины преимущественно высокочувствительные ЛБ и играют центральную роль в диагностике и прогнозировании ОКСбпST, а также позволяют дифференцировать ОКСбпST и ОИМ с подъёмом ST [7–9]. По специфичности и чувствительности тропонины превосходят традиционные сердечные ферменты, такие как креатинкиназа, креатинкиназа-МВ и миоглобин [8]. Повышение уровня сердечных тропонинов отражает повреждение кардиомиоцитов, которое при ОКСбпST может быть связано с дистальной эмболизацией тромбоцитарными тромбами, образующимися в области разрыва или эрозии бляшки.

Модель прогнозирования, построенная с включением натрийуретического пептида, имеет отношение риска смертности от ОКС, равное 1,68 при 95% доверительном интервале 1,51–1,88, что составляет 27% от прогноза [10]. Считается, что натрийуретический пептид обладает прогностической информативностью наравне с сердечным тропонином [11]. Отношение рисков смертности при ОКС для гликированного гемоглобина соответствует 1,11 или 19,8% от прогноза, гемоглобина – 1,01 или 2,8% от прогноза, частоты сердечных сокращений – 1,02 или 3,0% от прогноза в целом [10]. Множественный регрессионный анализ показал также, что ОКС достоверно коррелирует с абсолютным изменением частоты дыхания во время сна и является значимым предиктором ОКС [12].

Заключение. Установленная информативность ЛБ крови свидетельствует о ведущей роли тропонина Т, креатинкиназы-МВ и натрийуретического пептида в выявлении ОКСбпST. Высокой диагностической значимостью для ОКСбпST обладают также изоферменты ЛДГ-1 и ЛДГ-2. Созданная регрессионная модель с высокой точностью обеспечивает прогнозирование ОКСбпST. При прогнозировании ОКСбпST следует определять содержание в периферической крови тропонина Т, креатинкиназы-МВ и натрийуретического пептида.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп.1,4,6-12 см.REFERENCES)

2. Аверков О.В., Тюлькина Е.Е., Павликова Е.П., Мищенко Л.Н., Гордеев И.Г. Острая сердечная недостаточность у больных с острым коронарным синдромом. *Неотложная кардиология*. 2015; 1:30-9.
3. Семенов В.Ю., Горенков Р.В., Мирзонов В.А., Голощачов-Аксенов Р.С. Высотехнологичная медицинская помощь больным острым коронарным синдромом в центральной районной больнице Московской области. *Диагностическая интервенционная радиология*. 2011; 5(3): 79-93.
5. Ардашев А.В., Стаферов А.В., Конев А.В., Афонина Н.С., Негрун Н.И., Химий О.В., Челомбит'ко Е.Г. Современные подходы к диагностике, стратификации риска и интервенционному лечению больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Клиническая практика*. 2015; 3-4: 59-84.

REFERENCES

1. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. 2016; 17(10): 831-72.
2. Averkov O.V., Tyul'kina E.E., Pavlikova E.P., Mishhenko L.N., Gordeev I.G. Acute heart failure in patients with acute coronary syndrome. *Neotlozhnaya kardiologiya*. 2015; 1: 30—9. (in Russian)
3. Semenov V.Yu., Gorenkov R.V., Mirzonzov V.A., Goloschchupov-Aksenov R.S. High-tech medical care for patients with acute coronary syndrome in the central regional hospital of the Moscow region. *Diagnosticheskaya i intervensionnaya radiologiya*. 2011; 5(3): 79-93. (in Russian)
4. Mega J., Braunwald E., Murphy S.A. et al. Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61:1853-9.
5. Ardashev A.V., Staferov A.V., Konev A.V., Afonina N.S., Negrun N.I., Himiy O.V., Chelombit'ko E.G. Modern approaches to diagnosis, risk stratification and interventional treatment of patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Klinicheskaya praktika*. 2015; №3-4: 59-84. (in Russian)
6. Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2012; 33:2569–2619.
7. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2551–67.
8. Thygesen K., Mair J., Giannitsis E., Mueller C., Lindahl B., Blankenberg S. et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur. Heart J.* 2012; 33:2252–7.
9. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur. Heart J.* 2014; 35:552–6.
10. Savonitto S., Morici N., Nozza A., Cosentino F., PerroneFilardi P., Murena E et al. Predictors of mortality in hospital survivors with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndromes. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2018; 15(1):14-23.
11. Thygesen K., Mair J., Mueller C. et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the study group on biomarkers in cardiology of the ESC working group on acute cardiac care. *Eur. Heart J.* 2012; 33:2001–6.
12. Kiyokuni M., Kawashima C., Konishi M., Sakamaki K., Iwata K., Nakayama N. et al. Relationship between sleep-disordered breathing and renal dysfunction in acute coronary syndrome. *J. Cardiol.* 2018; 71(2):168-73.

Поступила 28.01.18

Принята к печати 03.02.18