

М. Р. Шамсеев, З. Г. Бондарева, Е. А. Аронов, Л. П. Цыба, Д. И. Беленький, Е. Л. Фёдорова

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ТРОПОНИНА I И КАРДИОСПЕЦИФИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ

Новосибирская государственная медицинская академия МЗ РФ
МУЗ БСМП № 2

Определение уровня тропонина I у больных с нестабильной стенокардией без ЭКГ-изменений позволяет выявлять «минорные» некрозы в миокарде у этой категории пациентов. Тропонин I является более чувствительным маркером некроза миокарда, чем КФК МВ, определяемая не иммунологическими методами.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, тропонин I, осложнения

Острый коронарный синдром – спектр клинических вариантов обострения ИБС (нестабильная стенокардия, Q-позитивный и Q-негативный инфаркты миокарда). Всё более частое использование в клинической практике термина «острые коронарные синдромы», помимо общности их патогенетических механизмов, продиктовано, прежде всего, соображениями практического порядка: с одной стороны, невозможностью часто разграничить эти состояния, с другой – необходимостью незамедлительного применения тромболитических препаратов при обнаружении на ЭКГ элевации сегмента ST [2, 4]. Ежедневно кардиологи и врачи приёмного отделения оценивают состояние больных с острым коронарным синдромом, причиной которого наиболее часто является остро возникший тромбоз в коронарных артериях. Диагноз базируется на выявлении жалоб, данных анамнеза и интерпретации ЭКГ в 12 отведениях. Только 1/3 больных с острым коронарным синдромом описывает боль как типичную: локализованную за грудиной, имеющую характер жжения и сдавления; в остальных случаях больные сообщают о дискомфорте, чувстве тяжести за грудиной, сильной слабости и т. д. [8].

Согласно результатам крупных эпидемиологических исследований около 50% пациентов с подозрением на острый коронарный синдром в момент госпитализации не имеют диагностически значимых изменений на ЭКГ [3]. В случаях, когда диагностика затруднена в связи с перечисленными выше обстоятельствами, существенную помощь оказывает определение в крови маркеров некроза миокарда, которые должны обладать высокой специфичностью и чувствительностью в отношении некроза миокарда; в течение короткого времени после начала симптомов острого инфаркта миокарда (ОИМ) достигать в крови диагностически значимого уровня, и этот уровень должен сохраняться в течение многих дней. Наиболее удовлетворяющим этим требованиям является тропонин

(Тп), хотя и он не лишён недостатков: достигает диагностически значимого уровня в крови только через 6–9 ч от начала симптомов ОИМ. Тропонин-новый комплекс, регулирующий процесс мышечного сокращения, состоит из трёх субъединиц: Т, I и С. Сердечные тропонины (сТп) и тропонины скелетных мышц имеют различную аминокислотную последовательность, что позволяет создавать высокоспецифичные диагностикумы для определения концентраций сердечных тропонинов I и Т. Молекулярная масса сТп Т составляет 37 кДа, сТп I – 23,8 кДа [3].

Сердечные тропонины обычно достигают диагностически значимого уровня в крови через 6 ч от начала ОИМ и их уровень сохраняется в дальнейшем в течение 7–14 дней. Из-за высокой специфичности и чувствительности определение сердечных тропонинов стало «золотым стандартом» в биохимической диагностике ОИМ [5, 9]. В 2000 г. был опубликован совместный документ ЕКО и АКК, отражающий современные подходы к диагностике ОИМ; причиной пересмотра диагностических критериев послужило внедрение в практику диагностикумов для определения сТп Т и сТп I.

Очевидно, что при длительной боли в грудной клетке в сочетании со стойким, диагностически значимым подъёмом сегмента ST определение маркёров некроза миокарда может отнять драгоценные минуты и в этом случае информации для принятия решения о лечебной тактике достаточно. Очевидно также, что у данной группы больных имеется окклюзия крупной эпикардальной коронарной артерии и этим больным необходимо немедленно предпринять попытку восстановления её проходимости (тромболитическая терапия или ангиопластика). Определение уровня сердечных тропонинов в данном случае необходимо для подтверждения диагноза ОИМ [7].

По-другому обстоит вопрос при остром коронарном синдроме без подъёма сегмента ST. Разграничение больных с Q-негативным инфарктом

миокарда и нестабильной стенокардией, а также определение риска смерти, тактики ведения больного (консервативная терапия или проведение ангиопластики) проводятся, в том числе, на основании уровня сердечных тропонинов [1, 4–6].

Имеющиеся в доступной литературе сведения относительно диагностической, и особенно прогностической, значимости уровня тропонина I у пациентов с острым коронарным синдромом отрывочны и противоречивы, что явилось целью выполнения исследования.

В исследование включались больные, которые находились на стационарном лечении в инфарктном отделении МК БСМП №2 с 1.01.2001 по 31.12.2001 г. Обследовано 310 человек, которые были разделены на три группы.

Первую группу составили пациенты, поступившие в стационар с клиникой нестабильной стенокардии или впервые возникшей стенокардии, у которых не фиксировались изменения на ЭКГ; вторую – пациенты, поступавшие в стационар с клиникой нестабильной или впервые возникшей стенокардии, но у которых на ЭКГ определялась депрессия сегмента ST или изолированный отрицательный зубец T; третью – пациенты, поступившие в стационар с непрерывными ангинозными болями продолжительностью более 30 мин, и у которых на ЭКГ фиксировалась элевация сегмента ST.

Во всех трёх группах оценивались летальность, возникновение острой сердечной недостаточности, кардиогенного шока, не фатальные нарушения ритма сердца (пароксизмы фибрилляции и трепетания предсердий, АВ блокады 1 ст.), фатальные нарушения (фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия АВ блокады 2 и 3 ст.), ранняя постинфарктная стенокардия, рецидив инфаркта миокарда.

В каждой группе проводился динамический контроль КФК и КФК МВ через каждые 8–16 ч в течение суток (кинетический UV тест, биохимический анализатор “Abbot-Spectrum”, США), определялся тропонин I (иммунохемилюминесцентный анализ, иммуноанализатор “Immulite”, США) через 12 ч от возникновения последнего или наиболее интенсивного ангинозного приступа.

Все группы были сопоставимы по возрасту, который в среднем составил $65 \pm 1,5$ лет; по полу – м/ж 152/96 или 61,3/38,7% и по сопутствующей патологии: артериальная гипертензия встречалась в 58% и сахарный диабет – в 16%.

Результаты. Из 22 больных первой группы у 11 определялось диагностически достоверное повышение уровня тропонина I, который в среднем составил $5,65 \pm 2,3$ ng/ml; активность общей КФК – $215,7 \pm 98,3$ U/L; активность МВ фракции КФК в среднем равнялась $28,3 \pm 12,1$ U/L. У одного из 11 пациентов течение заболевания осложнилось острой сердечной недостаточностью II класса по Killip, что составляет 9%. Из 11 пациентов с положи-

тельным тропониновым тестом только у трёх больных (27,2%) определялось диагностически достоверное повышение активности МВ фракции КФК. Несмотря на диагностически достоверное повышение уровня тропонина I в этой подгруппе, клиническая картина при поступлении, данные ЭКГ и течение заболевания не соответствовали клинике острого инфаркта миокарда; прогноз у этих больных был благоприятный. Данную подгруппу больных мы предлагаем выделять как пациентов с нестабильной стенокардией с «минорными» некрозами миокарда, выявляемыми только с помощью положительного тропонинового теста, или как с нестабильной стенокардией с гипертропонимией.

У второй половины первой группы тропонин I в среднем составил $0,36 \pm 0,12$ ng/ml; активность общей КФК в среднем равнялась $161,2 \pm 25,4$ U/L и активность МВ фракции КФК – $15,6 \pm 8,4$ ng/ml. У одного пациента течение заболевания осложнилось пароксизмом мерцательной аритмии; зафиксирован один летальный исход от внесердечных причин (острый панкреонекроз).

Вторая группа, включившая 162 больных в зависимости от исходной ЭКГ, была разделена на три подгруппы. В первую подгруппу было включено 37 пациентов, из которых у 23 имелось диагностически достоверное повышение уровня тропонина I в плазме крови. В среднем тропонин I у этих больных составлял $8,69 \pm 3,5$ ng/ml, активность КФК – $511,2 \pm 128,7$ U/L и активность МВ фракции КФК в среднем равнялась $63,7 \pm 8,25$ U/L. В этой подгруппе была зафиксирована одна смерть вследствие упорной фибрилляции желудочков, а летальность составила 4,3%; течение заболевания осложнилось острой сердечной недостаточностью в 52,2% случаев, нарушением ритма сердца – в 30,4%, фатальным нарушением ритма сердца – в 13%, ранней постинфарктной стенокардией – в 13%. Следует отметить, что восемь пациентов (34,7%) с положительным тропониновым тестом не имели повышения активности МВ фракции КФК.

У больных, у которых не определялось повышение уровня тропонина I плазмы крови ($n=14$), величина этого показателя в среднем составила $0,47 \pm 0,2$ ng/ml, общей КФК – $184 \pm 32,1$ U/L и МВ фракции КФК в среднем равнялась $24,4 \pm 12,3$ U/L. Летальных исходов зафиксировано не было; течение заболевания осложнилось острой сердечной недостаточностью в 21,4% случаев и нарушением ритма сердца – в 21,4%. Большой процент острой сердечной недостаточности в этой подгруппе объясняется тем, что 53% этих больных имели «скомпрометированный» миокард (предшествовавшие Q-позитивный и Q-негативный инфаркты миокарда, стенокардии напряжения высоких градаций). Согласно мировой статистике, больные с депрессией сегмента ST имеют наиболее неблагоприят-

ный прогноз; по данным H.S. Lee (1999 г.) летальность в этой подгруппе может достигать 3,9%. По данным GUSTO II B (1998 г.) наличие депрессии сегмента ST в 47% случаев ассоциируется с острым инфарктом миокарда.

В подгруппу с изолированным отрицательным зубцом Т было включено 125 больных, 62 из которых имели диагностически достоверное повышение уровня тропонина I. В среднем тропонин I в этой подгруппе составлял $15,5 \pm 7,6$ ng/ml, КФК – $381,5 \pm 51,5$ U/L и активность МВ фракции КФК в среднем равнялась $62 \pm 10,5$ U/L. В этой подгруппе наблюдался один летальный исход вследствие развития у больного кардиогенного шока (в анамнезе у данного больного два Q-позитивных инфаркта миокарда по передней и нижней стенкам левого желудочка) и один случай развития рефлекторного коллапса, который быстро купировался на фоне инфузии вазопрессоров. В данной подгруппе было зафиксировано летальных исходов 1,6%, острой сердечной недостаточности – 22,5%; нарушений ритма сердца – 16,1%, фатальных нарушений ритма сердца – 4,8%, ранней постинфарктной стенокардии – 3,2% и кардиогенного шока – 3,2%. У 25 пациентов (40,3%) с повышенным уровнем тропонина I не определялось повышение активности МВ фракции креатинфосфокиназы.

У 63 пациентов, включённых в подгруппу с изолированным отрицательным зубцом Т, тест на тропонин I был отрицательный. В среднем уровень тропонина I у этих больных составил $0,47 \pm 0,2$ ng/ml, общей КФК – $184 \pm 32,1$ U/L и МВ фракции КФК – $24,4 \pm 12,3$ ng/ml. В этой подгруппе встречались следующие осложнения: острая сердечная недостаточность в 15,8% случаев и нарушение ритма сердца – 5,9%.

Больные с острым коронарным синдромом, у которых на ЭКГ фиксируется изолированный отрицательный зубец Т, согласно мировой статистике, имеют наиболее благоприятный прогноз, лишь 31% этих больных ассоциируется с острым инфарктом миокарда [4].

У больных с Q-негативным инфарктом миокарда уровень тропонина не всегда коррелировал с активностью МВ фракции КФК. Среди 86 больных с достоверным повышением уровня тропонина I плазмы у 34 больных (39,5%) отсутствовало повышение активности КФК МВ. Эта подгруппа больных идентифицируется как больные с «минорными» некрозами миокарда.

Таким образом, определяя уровень тропонина I, мы выявляем дополнительно 30 человек с острым инфарктом миокарда из 100 поступивших в стационар с диагнозом – нестабильная стенокардия. Тропонин I имеет большую чувствительность к некрозу миокарда, чем МВ фракция КФК, определяемая кинетическим методом. Определение тропонина I должно являться рутинной процедурой у больных с острым коронарным синдромом с

целью более полного выявления больных высокого риска (табл. 1).

Насколько уровень тропонина определяет риск развития осложнений и летальных исходов? У больных с диагностически достоверно повышенным уровнем тропонина I (больные с Q-негативным инфарктом миокарда) статистически достоверно чаще течение заболевания осложняется острой сердечной недостаточностью, фатальным нарушением ритма сердца и кардиогенным шоком, чем у больных с нормальным уровнем тропонина I (больные с нестабильной стенокардией) (30,5% и 16,8%, $p=0,02$; 7,1% и 0%, $p=0,01$; 3% и 0%, $p=0,05$ соответственно) (табл. 2).

Нами также была изучена трансформация нестабильной стенокардии в Q-позитивный инфаркт миокарда. Из 78 больных, поступивших в отделение с нестабильной стенокардией, у 5 больных (6,4%) развился Q-позитивный инфаркт миокарда

Таблица 1

Осложнение течения Q-негативного инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии с «минорными» некрозами миокарда (small infarcts), с нормальным и повышенным уровнем КФК МВ

Осложнения	Тп + КФК МВ + (n=52)	Тп + КФК МВ – (n=34)	p
Летальность	1,9% (1)	3%(1)	0,74
Острая сердечная недостаточность	36,5%(19)	21,2%(9)	0,13
Нарушение ритма сердца	17,3%(9)	24,2%(8)	0,44
Фатальное нарушение ритма сердца	7,6%(4)	6%(2)	0,77
Ранняя постинфарктная стенокардия	5,7%(3)	3%(1)	0,56
Кардиогенный шок	3,8%(2)	0%	0,25

Таблица 2

Уровень тропонина I и развитие осложнений у больных с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST

Осложнения	Q-негативный инфаркт миокарда	Нестабильная стенокардия	p
Летальность	2,3%	0	0,17
Острая сердечная недостаточность	30,5%	16,8%	0,02
Нарушение ритма сердца	20%	16,8%	0,5
Фатальное нарушение ритма сердца	7,1%	0	0,01
Кардиогенный шок	3%	0%	0,05

в сроки от 15 мин до 14 дней после поступления. Тропонин I в среднем при поступлении у этих больных составил $0,37 \pm 0,12$ ng/ml; в последующем при развитии Q-позитивного инфаркта миокарда уровень тропонина I уже равнялся $42,1 \pm 12,3$ ng/ml. В этой подгруппе был зафиксирован один рецидив инфаркта миокарда, у двух больных течение заболевания осложнилось острой сердечной недостаточностью и у одного больного пароксизмом мерцательной аритмии. То есть, уровень тропонина I не является прогностическим критерием трансформации нестабильной стенокардии в Q-позитивный инфаркт миокарда.

В третью группу было включено 126 больных, 102 из которых имели уровень тропонина I выше 2 ng/ml и 24 пациента – с нормальной величиной этого показателя.

У 102 больных в среднем тропонин I составил $71,5 \pm 12,3$ ng/ml, КФК – $1107,65 \pm 783$ U/L и активность МВ фракции КФК в среднем равнялась $233 \pm 41,6$ U/L.

В этой подгруппе летальность составила 9,2%; осложнение течения заболевания острой сердечной недостаточностью обнаружено в 40,8% случаев, кардиогенным шоком – в 5%, нарушением ритма сердца – в 35,7%, в том числе фатальным – 5,1%, ранней постинфарктной стенокардией – 6,1% и рецидивом острого инфаркта миокарда – в 5,1% случаев. Анализ корреляционной зависимости показал, что уровень тропонина I имеет более тесную корреляцию с риском возникновения осложнений, чем уровень КФК МВ (рис. 1, 2, 3). Примечательно, что из этой подгруппы у семи человек (6,9%) отсутствовало повышение активности МВ фракции КФК; тропонин I у этих пациентов в среднем составил 10,2 ng/ml. Из них у пяти больных (71,4%) на ЭКГ не сформировался зубец Q; у этих больных в одном случае была зафиксирована острая сердечная недостаточность, а у одного больного тече-

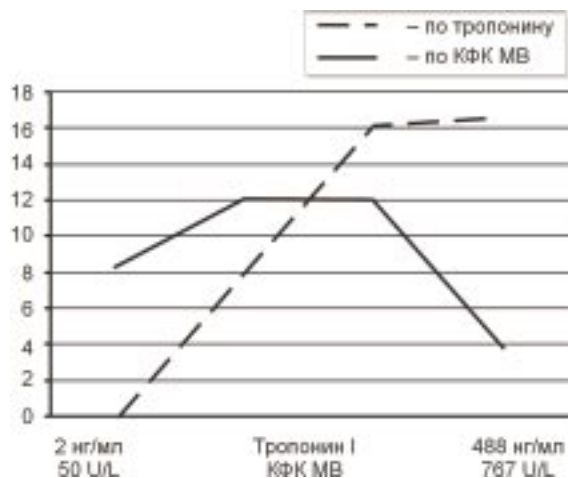


Рис. 1. Кривая летальности в зависимости от уровня тропонина I и КФК МВ

ние заболевания осложнилось желудочковой экстрасистолой II кл. по Lown.

В подгруппу больных, поступивших в стационар с клиникой острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST, но у которых не определялось диагностически достоверного повышения уровня тропонина I, было включено 24 пациента. Это больные с постинфарктными аневризмами левого желудочка, которым при выписке был выставлен диагноз – нестабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз. В этой подгруппе тропонин I в среднем составил $0,32 \pm 0,11$ ng/ml, общая КФК в среднем равнялась $177,2 \pm 54,6$ U/L и МВ фракция КФК – $24,16 \pm 13,4$ U/L. Ни у одного больного не определялось повышение активности

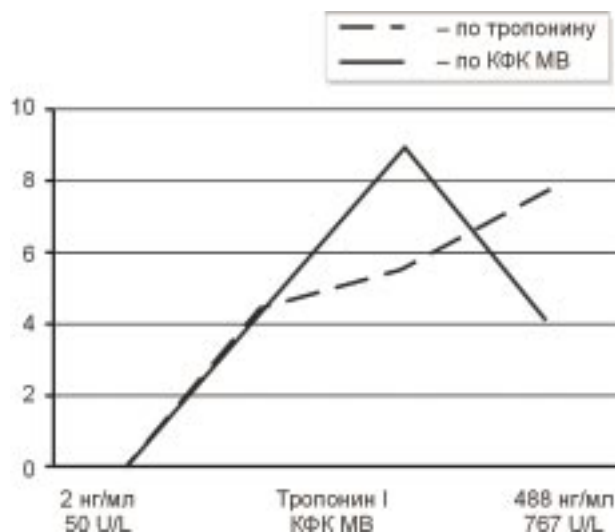


Рис. 2. Кривая кардиогенного шока в зависимости от уровня тропонина I и КФК МВ

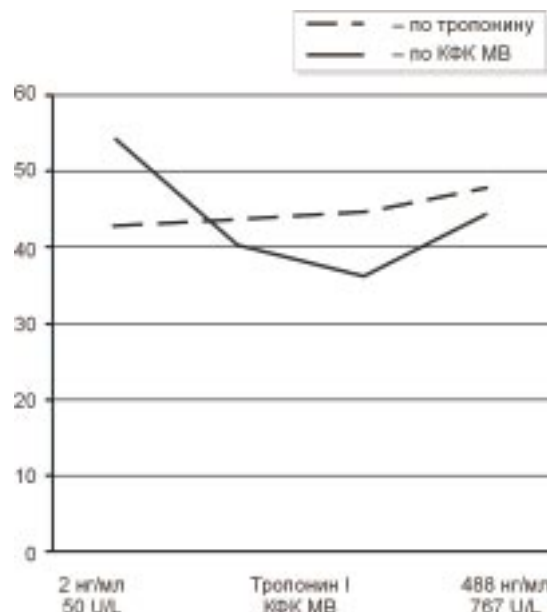


Рис. 3. Кривая острой сердечной недостаточности в зависимости от уровня тропонина I и КФК МВ

МВ фракции КФК. В данной подгруппе встречались следующие осложнения: острая сердечная недостаточность в 25,5%; нарушение ритма сердца – в 14,1%. В этой подгруппе больных не отмечались летальные исходы, фатальные нарушения ритма сердца; в целом можно сказать, что течение заболевания в этой подгруппе было благоприятное.

Так что же является главным в определении прогноза у больных с острым инфарктом миокарда – тропонин I или наличие зубца Q на ЭКГ? Нами были проанализированы больные с Q-позитивным и Q-негативным инфарктами миокарда и одинаковым уровнем тропонина I. У больных с Q-позитивным инфарктом миокарда статистически достоверно чаще регистрировались летальные исходы, нарушения ритма сердца и рецидивы инфаркта миокарда (табл. 3). Следовательно, при прогнозировании течения заболевания у больных с острым инфарктом миокарда следует учитывать и уровень тропонина I, и наличие зубца Q на ЭКГ.

Выводы. У больных с нестабильной стенокар-

с нестабильной стенокардией выявляется дополнительно 30 человек с острым инфарктом миокарда.

Уровень тропонина I имеет более тесную коррелятивную зависимость развития осложнений течения заболевания и возможность летальных исходов у больных с Q-позитивным инфарктом миокарда, чем уровень активности КФК МВ.

Уровень тропонина I не является прогностическим критерием трансформации нестабильной стенокардии в Q-позитивный инфаркт миокарда.

5. Больные с Q-позитивным инфарктом миокарда имеют более неблагоприятный прогноз, чем больные с Q-негативным инфарктом миокарда при одинаковом уровне тропонина I.

ACUTE CORONARY SYNDROME: DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF TROPONIN I AND CARDIOSPECIFIC ENZYMES

M.R. Shamseev, Z.G. Bondareva, E.A. Aronov, L.P. Tsyba, D.I. Belenki, E.L. Fedorova

The estimation of troponin I level for patients with unstable angina without an ECG - changes allows to tap "small" necrosis of myocardium for this category of the patients. Troponin I is more sensible marker of myocardium necrosis, than CK MB, determined by nonimmunological methods.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Короткова А.А., Титов В.Н., Староверов И.И. Прогностическая роль кардиального тропонина I у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST // Кардиология. 2002. № 4. С. 19–22.
2. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST на ЭКГ // РМЖ. 2001. Т. 9. № 18.
3. Тионов И.Р. Биохимические маркеры некроза миокарда // Кардиология. 2001. № 10, 12. С. 93–97, 84–88.
4. Шалаев С.В. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST на ЭКГ: стратегия диагностики и лечения, основанная на оценке степени риска // Консилиум медиком. 2000. Т. 2. № 11.
5. ACC / AHA Guidelines for unstable angina / J Amm Coll Cardiol. 2000. Vol. 36. № 3. P. 970–1062.
6. ACC / AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non ST – segment elevation myocardial infarction: a report of the ACC / AHA Task Force on Practice Guidelines. J Amm Coll Cardiol. 2001. P. 870–1020.
7. Aipert J., Thygesen K. Myocardial infarction Redefined. J Amm Coll Cardiol. 2000. Vol. 36. P. 959–969.
8. Logan R., Wong F., Barclay J. Symptoms associated with myocardial infarction: are they of diagnostic value? N Z Med J. 1986. Vol. 99. P. 276–278.
9. Wu A., Apple F., Gibler B. et al. Use of cardiac marker in coronary artery disease/ 1986 NACB SOLP Recommendations/ National meeting American Association of Clinical Chemistry. Chicago (Illinois). 1998.

Таблица 3

Риск возникновения осложнений у больных с Q-негативным и Q-позитивным инфарктом миокарда с одинаковым уровнем тропонина I

Осложнения	Больные с Q-позитивным инфарктом миокарда (Тп I от 2 до 80 нг/мл, n = 68)	Больные с Q-негативным инфарктом миокарда (Тп I от 2 до 80 нг/мл, n = 86)	p
Летальность	8,5%	2,3%	0,05
Кардиогенный шок	4,4%	3%	0,47
Острая сердечная недостаточность	42,6%	30,5%	0,12
Нарушение ритма сердца	38,2%	20%	0,012
Фатальные нарушения ритма сердца	3,5%	7,1%	0,25
Ранняя постинфарктная стенокардия	5,8%	5,8%	1
Рецидив инфаркта миокарда	4,4	0%	0,05

дий при отсутствии изменений на ЭКГ в 50% случаев отмечается гипертропонинемия, что позволяет выявлять так называемые «минорные» некрозы миокарда у этой категории пациентов.

Тропонин I является более чувствительным тестом выявления очагов некроза в миокарде, чем КФК МВ, определяемая неиммунологическим методом. При этом из 100 поступивших в стационар