

В.В. Рябов, Т.Е. Сулова, В.А. Марков**ОПРЕДЕЛЕНИЕ БЕЛКА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА**

ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, Томск

Целью исследования было изучение динамики и взаимосвязи с клинико-эхокардиографическими параметрами содержания белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК) в плазме крови у больных острым первичным крупноочаговым инфарктом миокарда. Установлено повышение концентрации БСЖК в плазме крови до 100 нг/мл через $3,6 \pm 2,0$ ч от начала инфаркта миокарда, тогда как к третьим суткам болезни происходила нормализация содержания белка в плазме крови. Показано, что уровень БСЖК при поступлении ассоциировался с большими значениями конечно-диастолического и конечно-систолического объема левого желудочка, а также со снижением фракции выброса левого желудочка. Таким образом, показана высокая диагностическая и прогностическая значимость БСЖК.

Ключевые слова: белок, связывающий жирные кислоты, инфаркт миокарда

Биохимические показатели наряду с клинической картиной и динамическими изменениями ЭКГ, являются диагностическими критериями острого инфаркта миокарда (ОИМ) [1, 3]. К настоящему времени разработаны способы определения значительного количества биохимических маркеров повреждения кардиомиоцитов. Вместе с тем, многие из них имеют известные ограничения, и поэтому признается факт отсутствия идеального маркера повреждения миокарда [1, 9]. Одним из изучаемых маркеров повреждения миокарда является белок-переносчик жирных кислот (БСЖК) или белок, связывающий жирные кислоты [1, 11]. Предложение использовать БСЖК в качестве маркера некроза миокарда было высказано впервые J. Glatz и соавт. в 1988 г. [11]. Это цитозольный белок с небольшой молекулярной массой, который является представителем семейства белков, специализирующихся на транспорте жирных кислот, и в значительном количестве содержится в миокарде. Кинетика БСЖК подобна миоглобину, его концентрация в плазме крови значительно повышается в течение 3 ч после появления симптомов ОИМ и возвращается к нормальному уровню через 12-24 ч [10]. Это, а также высокая тканеспецифичность БСЖК определяет интерес к этому белку как биохимическому маркеру повреждения миокарда. В то же время из-за небольшого количества исследований и недостаточной информации о прогностическом значении БСЖК у кардиологов нет единого мнения в отношении целесообразности определения БСЖК при ОИМ.

Цель исследования состояла в изучении динамики и взаимосвязи с клинико-эхокардиографическими параметрами содержания БСЖК у больных острым первичным крупноочаговым инфарктом миокарда.

Материал и методы исследования

Обследовано 12 пациентов с первичным ОИМ, средний возраст $49,7 \pm 13,3$ лет, поступивших в палату интенсивной терапии не позднее 5 ч от начала симптомов заболевания. Основанием для установления диагноза служили рекомендации ВОЗ. Было получено информированное согласие пациентов на выполнение исследований, при этом соблюдены этические нормы.

У всех больных достигнута реканализация инфарктсвязанной коронарной артерии (ИСКА) в результате реперфузионной терапии. Одиннадцати пациентам проведена системная тромболитическая терапия (ТЛТ) (кабикиназа 1,5 млн ЕД), одному больному выполнена первичная баллонная ангиопластика. Среднее время реперфузии миокарда составило $5,1 \pm 1,8$ ч. Косвенными критериями реперфузии считали: снижение подъема сегмента ST в информативных отведениях ЭКГ на 26% и более от исходного уровня в течение 60-90 мин от начала ТЛТ [2]; ослабление или прекращение болевого приступа; наличие реперфузионных аритмий; достижение пика активности общей КФК плазмы крови в пределах первых 16 ч от начала заболевания. Реперфузию считали наступившей при наличии не менее 2 признаков, один из которых — снижение сегмента ST — был обязательным. Восстановление кро-

вотока в ИСКА верифицировалось коронарной ангиографией в 83% случаев на 3-й неделе заболелания. У 50% больных был I ФК острой недостаточности левого желудочка по классификации Т. Killip, у 42% — II ФК, в 8% случаев — III ФК. УЗИ сердца выполняли на 1-е и 21-е сутки ОИМ, используя ультразвуковую систему «Acuson 128 XP/10» (США). Заборы крови осуществляли дважды: при поступлении (среднее время первого забора крови составило $3,6 \pm 2,0$ ч от начала ОИМ) и на 3-и сутки ОИМ. Определение концентрации БСЖК проводили с помощью набора реагентов фирмы «НВО Иммунотех» иммуноферментным методом, в норме уровень БСЖК не превышает 20 нг/мл. Кроме этого, размер инфаркта миокарда определяли по пику активности общей креатинфосфокиназы (КФК) плазмы крови и подсчетом QRS индекса стандартной ЭКГ. Анализ полученных данных проводился при помощи пакета прикладных программ «Statistica for Windows ver 6,0» фирмы «Stat Soft, Inc». Во всех процедурах статистического анализа данных различия считали достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Основные клинко-лабораторные данные больных представлены в *таблице 1*. Среднее время поступления больных в палату интенсивной терапии составило $3,0 \pm 1,5$ ч. У всех больных, включенных в исследование, при поступлении было выявлено повышение концентрации БСЖК в плазме крови. К 3-им суткам ОИМ уровень БСЖК снижался и не превышал нормальных значений у всех больных.

В *таблице 2* представлены выявленные взаимосвязи между концентрацией БСЖК при поступлении больных с различными клинко-эхокардиографическими показателями. Установлена тесная корреляционная связь между уровнем БСЖК и степенью острой сердечной недостаточности в первые сутки ОИМ, значениями конечно-диастолического и конечно-систолического объемов левого желудочка (КДО и КСО ЛЖ) на 3-й неделе болезни, а также фракцией выброса (ФВ) левого желудочка. Сравнительная характеристика больных в зависимости от концентрации БСЖК (более 100 нг/мл и менее 100 нг/мл) при поступлении больных в отделение представлена в *таблице 3*. У больных с концентрацией БСЖК более 100 нг/мл значения КДО и КСО ЛЖ были достоверно большими.

Таким образом, в нашем исследовании уже через $3,6 \pm 2,0$ ч от начала ОИМ выявлено повышение концентрации БСЖК в плазме крови, тогда как на 3-и сутки ОИМ она не превышала нормальных значений. Эти данные согласуются с результатами ранее выполненного исследова-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Показатели	M \pm SD
Количество больных, мужчины/женщины, п, (%)	10 (84)/ 2 (16)
Средний возраст, годы	49,7 \pm 13,3
Время реперфузии инфаркт-связанной коронарной артерии, ч	5,1 \pm 1,8
Сердечная недостаточность при поступлении, ФК по Т. Киллипу, %	
I	50
II	42
III	8
Сердечная недостаточность на 3-й неделе ОИМ, ФК по Т. Киллипу, %	
I	92
II	8
III	0
QRS индекс, % поражения левого желудочка	18,8 \pm 10,0
Пик активности КФК, ЕД/л	3099,8 \pm 1744,1
Количество пораженных артерий	2,0 \pm 1,1
Величина остаточного стеноза %	48,5 \pm 35,7
Концентрация БСЖК при поступлении, нг/мл	100,7 \pm 61,4
Концентрация БСЖК на 3-и сутки ОИМ, нг/мл	17,8 \pm 11,6

Примечание: ОИМ — острый инфаркт миокарда, КФК — креатинфосфокиназа, БСЖК — белок, связывающий жирные кислоты.

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между концентрацией белка, связывающего жирные кислоты, и различными клинко-эхокардиографическими параметрами у больных острым инфарктом миокарда

Исследуемые показатели	R	p
Пол	-0,4	0,1
Возраст	0,3	0,4
Предынфарктная стенокардия	0,5	0,1
Время реперфузии инфарктсвязанной коронарной артерии, ч	-0,1	0,7
QRS индекс	0,01	0,9
Пик активности креатинфосфокиназы	0,3	0,6
КДО 1-е сут.	0,6	0,1
КСО 1-е сут.	0,04	0,9
ФВ 1-е сут.	0,4	0,2
КДО 21-е сут.	0,7	0,01
КСО 21-е сут.	0,9	0,00001
ФВ 21-е сут.	-0,75	0,007
ФК по Т. Killip при поступлении	0,6	0,03

Примечание: КДО — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО — конечно-систолический объем левого желудочка, ФВ — фракция выброса левого желудочка.

ния, касающегося кинетики БСЖК [10]. Такое быстрое повышение и снижение концентрации БСЖК в плазме крови обусловлено небольшим размером этого белка [4] и может быть использовано для ранней диагностики ОИМ и рецидивов заболевания, особенно в случаях отсутствия или неопределенных изменений ЭКГ.

Вместе с тем ясно, что при затяжном ангинозном приступе в сочетании со стойкими диагностически значимыми подъемами сегмента ST отпадает необходимость ожидать результатов определения маркеров повреждения миокарда для выбора тактики лечения, их определение используют для подтверждения диагноза в сложных случаях, оценки прогноза болезни и для суждения об эффективности реперфузионной терапии. Кроме того, в «дотромболитическую эру» биохимические маркеры использовали для определения размера некроза миокарда [6, 12, 13]. В настоящее время некоторые авторы считают нецелесообразным использовать широко распространенные маркеры повреждения миокарда для определения размера инфаркта миокарда [9, 14], поскольку это становится сложным из-за «феномена вымывания» в результате реперфузионной терапии. Наиболее перспективным в этих случаях представлялось определение в крови содержания легких цепей миозина, так как на их содержание в крови мало влияет наличие реперфузии миокарда, но из-за

низкой чувствительности и специфичности и он не рекомендован к применению [5, 7]. Большое содержание миоглобина в скелетной мускулатуре и зависимость его концентрации от функции почек обуславливают неспецифичность и этого белка в отношении как некроза миокарда, так и оценки его размера, что ограничивает использование миоглобина при ОИМ [1, 8, 14]. В связи с этим нам представляется интересным тот факт, что в нашем исследовании значительное повышение концентрации БСЖК в первые часы ОИМ ассоциировалось с более выраженной степенью тяжести острой сердечной недостаточности и существенным угнетением глобальной сократительной функции левого желудочка, выявленным на 3-й неделе ОИМ, а также неблагоприятным течением процессов постинфарктного ремоделирования левого желудочка, степень выраженности которых, несомненно, связана с развитием хронической сердечной недостаточности. С другой стороны, это указывает и на то, что БСЖК определенным образом характеризует размер инфаркта миокарда, поскольку сократительная функция левого желудочка и его ремоделирование после инфаркта миокарда тесно связаны с объемом поражения миокарда. В то же время таких взаимосвязей для других, ранее широко применяемых параметров, отражающих размер некроза миокарда — QRS индекс, пик активности общей КФК — в нашем исследовании не выявлено,

Таблица 3

**Сравнительная характеристика больных острым инфарктом миокарда
в зависимости от концентрации белка, связывающего жирные кислоты,
определенной при поступлении больных**

Исследуемые показатели	Концентрация белка, связывающего жирные кислоты		p
	<100 нг/мл	>100 нг/мл	
Возраст, г	48,6±16,5	51,2±8,5	0,7
Время реперфузии миокарда, ч	5,4±2,1	4,5±1,2	0,5
Концентрация белка, связывающего жирные кислоты, при госпитализации, нг/мл	53,97±25,6	166,2±14,1	0,000005
Концентрация белка, связывающего жирные кислоты, на 3-и сутки ОИМ, нг/мл	11,8±4,1	26,0±13,1	0,09
QRS индекс, % площади поражения левого желудочка	19,3±12,5	18,3±5,5	0,2
Пик активности креатинфосфокиназы, Ед/л	2522,0±2180,9	3966,50±388,2	0,4
КДО, мл, 1-е сут	97,8±22,9	112,3 30	0,4
КСО, мл, 1-е сут	56,4±6,4	66,1±27,0	0,5
ФВ, %, 1-е сут	40,6±10,9	43,3±8,4	0,7
КДО, мл, 21-е сут	111,5±10,9	152,4±8,4	0,01
КСО, мл, 21-е сут	55,4±13,6	95,0±29,8	0,01
ФВ, %, 21-е сут	49,3±10,4	38,6±3,5	0,16
Количество пораженных коронарных артерий	1,8±1,2	2,3±1,0	0,65

Примечание: ОИМ — острый инфаркт миокарда, КДО — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО — конечно-систолесический объем левого желудочка, ФВ — фракция выброса левого желудочка.

что может свидетельствовать о большей чувствительности и специфичности определения БСЖК в качестве маркера повреждения миокарда.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования показана высокая диагностическая значимость БСЖК как наиболее раннего маркера повреждения миокарда, эти данные важны как для диагностики, так и для оценки прогноза ОИМ. Особенности кинетики БСЖК определяют перспективы его использования для ранней диагностики рецидивов инфаркта миокарда и реокклюзий ИСКА после реперфузионной терапии. Вместе с тем для получения ответа на вопрос имеется ли корреляция между уровнем БСЖК и прогнозом у пациентов ОИМ, необходимо проведение исследований с большим количеством клинического материала. В случае же подтверждения своей прогностической значимости, а для этого есть определенные предпосылки, БСЖК может занять ведущее место среди ранних маркеров повреждения миокарда.

Determination of fatty-acid binding protein at diagnostics of acute myocardial infarction

V.V.Ryabov, T.E. Suslova, V.A. Markov

The dynamics and relations of fatty acid-binding protein levels with clinical and echocardiography parameters of patients with the first acute myocardial infarction were studied. It was determined that fatty acid-binding protein level increased up to 100 ng/ml in $3,6 \pm 2,0$ hour after onset AMI, meanwhile by the 3rd day of the disease there was normalization of protein content in blood plasma. It was shown that fatty acid-binding protein level associated with final-diastolic, final-systolic volume of the left ventricular and with decrease of ejection fraction of the left ventricular. Thus, the high diagnostic and prognostic significance of fatty-acid binding protein was shown.

Литература

1. Трифонов И.Р. Биохимические маркеры некроза миокарда. Часть I. Общая характеристика биомаркеров. Их применение для диагностики инфаркта миокарда: обзор современных рекомендаций / И.Р. Трифонов // Кардиология. — 2001. — № 11. — С. 93-98.

2. Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда на догоспитальном этапе: методика, эффективность, защита миокарда: Методические рекомендации. / Под ред. Р.С. Карпова. Томск, 1999. - 34 с.

3. Alpert J. Myocardial Infarction Redefined / J. Alpert, K. Thygesen // J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 36. — P. 959-969.

4. Baum H. Steinbeck. A rapid assay for the quantification of myoglobin evaluation and diagnostic relevance in the diagnosis of AMI / H. Baum, P. Booksteegens // Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. — 1994. — Vol. 32. — P. 853-858.

5. Biochemical markers in the diagnosis of coronary artery disease // F. Hartmann, M. Kampmann, N. Frey et al. // Eur. Heart J. — 1998. — Vol. 19. — Suppl. — P. 2-7.

6. Comparison of ASAT, CK, CK-MB and LD for estimation infarct size in man / P. Grande, C. Christiansen, K. Alstrup et al. // Clin. Chem. — 1983. — Vol. 128. — P. 329-335.

7. Influence of reperfusion on serum concentration of cytosolic creatine kinase and structural myosin light chains in acute myocardial infarction / H. Katus, K. Diederich, A. Remppis et al. // Am. J. Cardiol. — 1987. — Vol. 60. — P. 440-445.

8. Myoglobinemia in early phase of acute myocardial infarction / H. Drexel, E. Dvorak, Kirshmaier W. et al. // Am. Heart J. — 1983. — Vol. 105. — P. 642-650.

9. National Academy of Clinical Biochemistry standards of laboratory practice: recommendation for the use of cardiac marker in coronary artery disease / A. Wu, F. Apple, B. Gilber et al. // Clin. Chem. — 1999. — Vol. 45. — P. 1104-1121.

10. One-step enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for plasma fatty acid-binding protein / K. Will, H. Wodzig et al. // Ann. Clin. Biochem. — 1997. — Vol. 34. — P. 263-268.

11. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox / J.F. Glatz, M. van Bilsen, R.J. Paulussen et al. // Biochim. Biophys. Acta. — 1988. — Vol. 961. — № 1. — P. 148-152.

12. Serum creatine kinase in the diagnosis myocardial infarction / J. Drefius, G. Schapiro, J. Resnaix et al. // Rev. Fr. Etud. Clin. Biol. — 1960. — Vol. 88. — P. 750-763.

13. The nature of disappearance of creatine kinase from the circulation and its influence on enzymatic estimation of infarct size / B. Sobel, R. Marcham, R. Karlsberg et al. // Circ. Res. — 1977. — Vol. 41. — P. 836-844.

14. Use of cardiac marker in coronary artery disease. 1998 NACB SOLP Recommendations. National meeting American Association of Clinical Chemistry / Wu A., F. Apple, B. Gibler et al. — Chicago, 1998.