

Возможности ранней диагностики острого коронарного синдрома с помощью иммунохроматографического набора для качественного определения уровня сердечного белка, связывающего жирные кислоты, «КАРД-ИНФО»

В.А. Кокорин¹, Е.А. Кочмарева², М.Н. Арефьев², А.Я. Гончарова³, А.А. Яковцова³

¹*Кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва*

²*ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О.М. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва*

³*Научно-исследовательский центр Альянса компетенций «Парк активных молекул», Обнинск*

В работе изучена диагностическая эффективность набора для качественного определения уровня сердечного белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК), «КАРД-ИНФО» (ООО «ОФК-КАРДИО», Обнинск) в сравнении с количественным методом определения сердечного тропонина I обычным и высокочувствительными методами у больных, госпитализированных с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС), в различные интервалы времени с момента начала клинических проявлений и при различных изменениях ЭКГ. Выявлено, что чувствительность набора «КАРД-ИНФО» достигала максимума в сроки 3-6 ч с момента появления болевого синдрома. По всем изученным диагностическим показателям набор «КАРД-ИНФО» не уступал тесту на вчТн I, превосходя тест на сТн I в чувствительности в сроки 3-6 ч ($p=0,02$), специфичности ($p=0,02$), диагностической точности ($p=0,05$) и ППЗ ($p=0,03$). Необходимы дальнейшие исследования для уточнения места сБСЖК в ранней диагностике ОКС.

Ключевые слова: сердечный белок, связывающий жирные кислоты, сердечные тропонины, острый коронарный синдром, ранняя диагностика, иммунохроматографический набор

Несмотря на отмечающееся снижение смертности от болезней сердца и сосудов в Российской Федерации в 2017 г. по сравнению с 2016 г., сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать первое место в структуре причин смерти россиян [1].

Ранняя диагностика и своевременное начало лечения позволяют улучшить прогноз у больных инфарктом миокарда (ИМ). Особую сложность при диагностике ИМ представляют случаи с атипичной клинической картиной и наличием состояний, затрудняющих интерпретацию ЭКГ (блокада ножек пучка Гиса, искусственные водители ритма, хроническая аневризма левого желудочка и рубцовые изменения миокарда). Рекомендуемые в настоящее время маркеры ИМ – сердечные тропонины и МВ-фракция креатинфосфокиназы (МВ-КФК), в связи с поздним высвобождением, недостаточно информативны в первые часы заболевания, что требует поиска более ранних маркеров повреждения миокарда.

Наиболее изученным из предложенных в последние десятилетия маркеров некроза миокарда является сердечный белок, связывающего жирные кислоты (сБСЖК), который содержится в цитоплазме кардиомиоцитов и быстро попадает в кровоток при их повреждении. Диагностически значимое повышение концентрации уровня сБСЖК в крови при ИМ отмечается спустя 1-2 ч. после появления клинической симптоматики, максимальная концентрация сБСЖК определяется через 6-8 ч., а возвращение к нормальным значениям происходит спустя 18-24 ч. [2].

Исследования, проведенные в 2000-е гг., подтвердили высокую эффективность сБСЖК в ранние сроки ИМ, превосходящую в первые 6-12 ч. другие маркеры повреждения миокарда [3-6]. В 2007 г. сБСЖК был включен Американской академией клинической биохимии в список маркеров некроза миокарда, а в 2011 г. в рекомендациях по ведению пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST Европейского общества кардиологов (2011 г.) данный маркер был отмечен, как способный улучшить раннюю диагностику ИМ [7]. Однако вплоть до настоящего времени среди экспертов нет единого мнения в отношении целесообразности определения сБСЖК [8, 9].

Количественное определение сБСЖК с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) в ранние сроки ОКС представляется малополезным, поскольку требует специального оборудования, обученного персонала, значительных временных и финансовых затрат. С практической точки зрения более удобными представляются экспресс-методы качественного определения данного биомаркера, основанные на иммунохроматографическом методе, позволяющие получить результат уже через 5-20 мин. Существенным их достоинством является возможность применения не только в стационарных, но и в амбулаторных условиях.

В России выполнен ряд крупных работ по изучению экспресс-тест «КардиоБСЖК» (НПО «БиоТест», Новосибирск) для оценки уровня сБСЖК в цельной венозной крови, позволяющего определять уровни биомаркера ≥ 15 нг/мл. Проведенные исследования, включившие более 3,5 тыс. больных, показали высокую чувствительность (66-100%) и специфичность (87–100%) данного теста [10-12].

Диагностический набор «КАРД-ИНФО» (ООО «ОФК-КАРДИО», Обнинск), зарегистрированный в 2011 г., имеет более низкий порог определения сБСЖК (7 нг/мл) и позволяет определять концентрацию биомаркера в капиллярной крови, что упрощает процедуру выполнения теста. До начала нашей работы данные по клиническому применению указанного тест-набора у больных ОКС отсутствовали.

Цель исследования: изучить диагностическую эффективность набора для качественного определения уровня сБСЖК «КАРД-ИНФО» в сравнении с количественным методом определения сердечного тропонина I обычным и высокочувствительными методами у больных, госпитализированных с подозрением на острый коронарный синдром, в различные интервалы времени с момента начала клинических проявлений и при различных изменениях ЭКГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 199 пациентов (131 мужчина (65,8%), 68 женщин (34,2%), средний возраст $63,0 \pm 13,7$ лет), поступивших в отделение анестезиологии-реанимации №9 ГБУЗ «ГКБ №15 им. О.М. Филатова ДЗ г. Москвы» с направительным диагнозом «острый коронарный синдром», наличием типичных ангинозных болей продолжительностью ≥ 20 мин. и сроком от начала болевого синдрома 1-24 ч., подписавшие информированное согласие. В исследование не включали пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, острой ишемией конечностей или других органов, электроимпульсной терапией, тяжелыми травмами, обширными ожогами и хирургическими вмешательствами на сердце в течение предшествующего месяца.

Основные анамнестические характеристики исследованных больных представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Анамнестические характеристики исследованных больных

Характеристика	Количество больных	% от общего числа больных
Перенесенный инфаркт миокарда	63	31,7
Стенокардия напряжения	62	31,2
Артериальная гипертензия	168	84,4
Фибрилляция предсердий	39	19,6
Хроническая сердечная недостаточность	37	18,6
Активные курильщики	66	33,2
Ожирение	75	37,7
Сахарный диабет	36	18,1
Атеросклероз периферических артерий	6	3,0
Гиперхолестеринемия	43	21,6
Перенесенный инсульт или транзиторные ишемические атаки	23	11,6
Хронические бронхолегочные заболевания	15	7,5
Хронические заболевания почек	28	14,1
Анемия	14	7,0

Всем пациентам, наряду с серийным (минимум двукратным, с интервалом в 3-6 часа) рутинным определением уровня сердечного тропонина I (сТн I), при поступлении проводился забор капиллярной крови для качественной оценки уровня сБСЖК с помощью иммунохроматографического набора «КАРД-ИНФО» (ООО «ОФК-КАРДИО», Обнинск) с диагностическим порогом 7 нг/мл. Постановку теста для качественного

определения сБСЖК производили непосредственно после взятия крови. Результат оценивался визуально через 15-20 мин. независимым исследователем, не имевшим информации об анамнезе, ЭКГ и лабораторных данных пациента. Тест считался положительным при появлении двух окрашенных линий любой интенсивности - тестовой и контрольной, отрицательным - при появлении только контрольной линии. Сердечный тропонин I определялся количественным иммунологическим методом на анализаторе Immulite 2000 XPi (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США) с порогом определения маркера 0,2 нг/мл. В соответствии с референсными значениями лаборатории диагностически значимыми уровнями сТнI для больных ИМ считались значения $\geq 0,5$ нг/мл. Одновременно проводилось определение уровня вчТн I с помощью набора Pathfast сТнI (Mitsubishi Chemical, Япония) с порогом определения маркера 0,001 нг/мл. Диагностически значимым уровнем, соответствующим 99-й перцентиле, считалась концентрация $\geq 0,02$ нг/мл.

Диагноз ИМ устанавливался согласно Третьему универсальному определению инфаркта миокарда (ESC/ACCF/AHA/WHF, 2012 г.) на основании выявления типичной динамики сТн I или вчТн I в сочетании хотя бы с одним из признаков: симптомами ишемии миокарда; диагностически значимой элевацией сегмента ST, либо впервые выявленной блокадой ЛНПГ; патологическим зубцом Q на ЭКГ; появлением зон гипо- или акинеза по данным эхокардиографического (ЭХОКГ) исследования; наличием коронарного тромбоза при ангиографическом или патологоанатомическом исследовании [13].

Диагностическая эффективность биомаркеров оценивалась по показателям чувствительности (доля положительных результатов теста у больных ИМ), специфичности (доля отрицательных результатов теста у больных без ИМ), точности (доля истинно положительных и истинно отрицательных результатов среди общего количества результатов теста), положительной предсказательной значимости (ППЗ) (вероятность того, что больные с положительным результатом теста действительно имеют ИМ) и отрицательной предсказательной значимости (ОПЗ) (вероятность того, что больные с отрицательным результатом теста действительно не имеют ИМ) в целом в выборке, а также в зависимости от времени, прошедшего с начала клинических проявлений, и данных ЭКГ.

Для изучения диагностической эффективности тропониновых тестов использовались результаты только первого их определения, взятого при поступлении в стационар.

Период наблюдения за больными продолжался до момента выписки их из стационара.

Статистический анализ проводился с помощью программ Excel (2013 г.) и SPSS (версия 22). Для описания показателей, представленных в виде альтернативных переменных, приведены число наблюдений и доля (в процентах). Данные количественных показателей с нормальным распределением представлены в виде $M \pm SD$. Для определения достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента для количественных переменных и критерий χ^2 для качественных переменных (с

поправкой Йейтса в случае малых выборок). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Проведение исследования было одобрено Независимыми этическими комитетами ГКБ №15 им. О.М. Филатова и РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Давность клинических проявлений на момент определения биомаркеров составляла $5,9 \pm 4,5$ ч. (1-3 ч. – в 66 случаях (33,2%), от 3 до 6 ч. – в 68 (34,2%) и свыше 6 ч. – в 65 (32,7%)). Окончательный диагноз ИМ был установлен 111 пациентам (55,8%), нестабильной стенокардии - 69 больным (34,7%), в 8 случаях (4,0%) были верифицированы другие заболевания сердца и сердечно-сосудистой системы, в 11 (5,5%) – внесердечная патология.

На ЭКГ в 88 случаях (44,2%) отмечалась элевация сегмента ST, в 49 (24,6%) – депрессия сегмента ST, в 44 (22,1%) – изменения отсутствовали или носили неспецифичный характер, в 11 (5,5%) – регистрировалась полная блокада ЛНПГ или ритм искусственного желудочкового водителя ритма и в 7 (3,6%) – был впервые выявлен патологический зубец Q без отклонений сегмента ST.

За время госпитализации ЭХОКГ было выполнено 187 (94,0%) больным, коронароангиография (КАГ) – 130 (65,3%).

За период наблюдения умерли 14 пациентов (7,0%). У всех умерших пациентов с ИМ (n=9) диагноз был подтвержден на аутопсии.

Диагностические характеристики набора «КАРД-ИНФО» и тропониновых тестов у пациентов с предполагаемым ОКС во всей выборке, а также в зависимости от времени, прошедшего с момента возникновения клинических проявлений, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Диагностические характеристики набора «КАРД-ИНФО» и тропониновых тестов у пациентов с предполагаемым ОКС в зависимости от временного интервала с момента возникновения клинических проявлений

Маркер	Se, %	Sp, %	Точность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %
СБСЖК (набор «КАРД-ИНФО»)					
Во все сроки	73,0 (64,7-80,2)	90,9 (84,3-95,2)	80,9 (75,3-85,7)	91,0 (84,5-95,3)	72,7 (64,4-80,0)
1-3 часа	57,9 (43,4-71,4)	96,4 (87,7-99,1)	74,2 (63,6-83,0)	95,7 (85,2-98,9)	62,8 (49,1-75,0)
3-6 часов	84,6 (72,6-92,5)	89,7 (77,2-96,1)	86,8 (78,1-92,7)	91,7 (81,3-96,9)	81,3 (67,2-90,7)
6-24 часов	76,5 (62,1-87,1)	87,1 (74,2-94,5)	81,5 (71,7-88,9)	86,7 (73,5-94,4)	77,1 (63,1-87,5)
сТн I					
Во все сроки	67,0 (58,3-74,9)	77,3 (68,4-84,6)	71,6 (65,3-77,3)	78,5 (69,9-85,4)	65,4 (56,4-73,6)

Маркер	Se, %	Sp, %	Точность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %
1-3 часа	54,1 (39,5-68,1)	82,1 (67,3-91,7)	66,2 (54,9-76,1)	80,0 (63,9-90,6)	57,5 (43,3-70,7)
3-6 часов	64,1 (49,8-76,6)	82,8 (68,3-92,0)	72,1 (61,4-81,0)	83,3 (69,3-92,3)	63,2 (48,6-76,0)
6-24 часов	84,8 (71,8- 93,0)	67,7 (52,0-80,8)	76,6 (66,0-85,0)	73,7 (59,8-84,6)	80,8 (65,1-91,0)
вЧТн I					
Во все сроки	72,7 (63,9-80,3)	89,6 (82,2-94,5)	80,1 (74,1-85,2)	90,0 (82,8-94,7)	71,9 (62,9-79,7)
1-3 часа	58,3 (43,5-72,1)	100,0 (85,2-99,9)	74,6 (63,4-83,6)	100,0 (83,9-99,9)	60,5 (46,0-73,7)
3-6 часов	72,7 (57,7-84,4)	88,5 (74,9-95,6)	79,7 (69,1-87,7)	88,9 (75,7-95,8)	71,9 (56,6-83,9)
6-24 часов	93,3 (82,8-97,9)	82,1 (67,3-91,7)	87,9 (78,8-93,9)	84,8 (71,8-93,0)	92,0 (79,6-97,5)

Данные представлены в % (95% ДИ). СБСЖК – сердечный белок, связывающий жирные кислоты; сТн I – сердечный тропонин I обычной чувствительности; вЧТн I – высокочувствительный сердечный тропонин I; Se – чувствительность метода; Sp – специфичность метода; ППЗ – положительная прогностическая значимость; НПЗ – отрицательная прогностическая значимость.

Чувствительность достигала максимума в сроки 3-6 ч с момента начала болевого синдрома. По всем изученным диагностическим показателям набор «КАРД-ИНФО» не уступал тесту на вЧТн I, превосходя тест на сТн I в чувствительности в сроки 3-6 ч ($p=0,02$), специфичности в целом ($p=0,02$), диагностической точности ($p=0,05$) и ППЗ ($p=0,03$).

Чувствительность тестов у больных с элевацией сегмента ST или блокадой ЛНПГ на ЭКГ составила 80,9% для СБСЖК и 58,5% для сТнI ($p<0,001$), без элевации сегмента ST – 61,5% и 65,8% ($p=0,815$).

Таким образом, в нашем исследовании качественное определение СБСЖК с помощью набора «КАРД-ИНФО» не уступало в диагностической эффективности по основным характеристикам количественное определение сердечного тропонина I высокочувствительным методом и превосходило сердечный тропонин I обычной чувствительности.

Более низкая чувствительность теста у больных без элевации сегмента ST по сравнению с элевацией сегмента ST или блокадой ЛНПГ, вероятно, обусловлена меньшими объемами зоны некроза миокарда и, соответственно, меньшими концентрациями СБСЖК в крови.

ВЫВОДЫ

1. Иммунохроматографический экспресс-тест «КАРД-ИНФО» для качественного определения СБСЖК показал достаточно высокую эффективность в диагностике ОКС, достигавшую максимума в интервале от 3 до 6 ч. с момента возникновения клинических проявлений.

2. Диагностическая эффективность набора «КАРД-ИНФО» не уступает количественному тесту на вчТн I в первые 1-6 ч с момента появления болевого синдрома, превосходя тест на сТн I в показателях чувствительности в сроки 3-6 ч, специфичности в целом, диагностической точности и ППЗ.
3. Выявленные преимущества набора «КАРД-ИНФО» в диагностике ОКС перед количественным тестом на сТн I отмечались у больных с элевацией сегмента ST на ЭКГ, не достигая достоверной разницы у пациентов с другими изменениями ЭКГ, что требует проведения дальнейших более масштабных исследований.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Росстат: в России смертность от болезней сердца и сосудов достигла минимума с 2010 года. Доступно по: <https://russian.rt.com/russia/news/501337-rosstat-smertnost-bolezn-rossiya>. Ссылка активна на 30.06.2018.
2. Kleine A.H., Glatz J.F., van Nieuwenhoven F.A., van der Vusse G.J. Release of heart fatty acid-binding protein after acute myocardial infarction in man. *Mol Cell Biochem* 1992; 116: 155–162.
3. Nakata T, Hashimoto A, Hase M, et al. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. *Cardiology*. 2003; 99: 96-104.
4. McCann C.J., Glover B.M., Menown I.B., Moore M.J., McEneny J., Owens C.G., Smith B., Sharpe P.C., Young I.S., Adgey J.A. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *European Heart Journal* 2008; 29(23): 2843–2850.
5. Seino Y, Ogata K, Takano T, et al. Use of a whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: comparison with rapid troponin T and myoglobin tests. *Am J Med*. 2003; 115: 185-190.
6. Трифонов И.Р. Характеристика сердечного белка, связывающего жирные кислоты, как маркера некроза миокарда в часто встречающихся клинических ситуациях: автореф. дис. д-ра мед. наук / Трифонов И.Р. – Москва, 2009. – 50 с.
7. Hamm C.W., Bassand J.-P., Agewall S., Bax J., Boersma E., Bueno H., Caso P., Dudek D., Gielen S., Huber K., Ohman M., Petrie M.C., Sonntag F., Uva M.S., Storey R.F., Wijns W., Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2011; 32: 2999–3054.
8. Carroll C, Al Khalaf M, Stevens JW, et al. Heart-type fatty acid binding protein as an early marker for myocardial infarction: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J*. 2013; 30: 280-286.
9. Xu LQ, Yang YM, Tong H, et al. Early diagnostic performance of heart-type fatty acid binding protein in suspected acute myocardial infarction: evidence from a meta-analysis of contemporary studies. *Heart Lung Circ*. 2018; 27: 503-512.
10. Калиниченко Р.М., Копылов Ф.Ю., Сыркин А.Л., Гитель Е.П., Новикова О.В. Результаты применения качественного экспресс-теста на белок, связывающий жирные кислоты, у пациентов в ранние сроки острого коронарного синдрома. *Клиническая медицина* 2013; 1: 32–37.
11. Мартынов А.И., Воевода М.И., Арутюнов Г.П., Кокорин В.А., Спасский А.А. Клиническая эффективность ранней диагностики острого инфаркта миокарда с помощью белка, связывающего жирные кислоты. *Российский кардиологический журнал* 2012; 3(95): 7–11.
12. Плавунев Н.Ф., Кадышев В.А., Соколов А.Ю., Жук М.Ю., Головенкин С.Е., Деревянных Е.В., Петрова М.М., Попов А.А., Афиногенова Г.Н., Велиев С.Н., Герасимов С.П. Апробация теста «КардиоБСЖК» в практике скорой медицинской помощи при дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома. *Скорая медицинская помощь* 2014; 4: 31–36.
13. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Simoons M.L., Chaitman B.R., White H.D. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal* 2012; 33: 2551–2567.