

Мазовец Ольга Леонидовна

«СОДЕРЖАНИЕ СЕРДЕЧНОГО БЕЛКА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ,
В КРОВИ У БОЛЬНЫХ БЕЗ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА
ПОСЛЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ КАРДИОВЕРСИИ
ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ
И ПРИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ»

14 00 06 – Кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук



Москва, 2008

Работа выполнена в ФГУ Научно-исследовательском институте физико-химической медицины Росздрава

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор

Грацианский Николай Андреевич

Официальные оппоненты

Доктор медицинских наук, профессор

Карпов Юрий Александрович

Доктор медицинских наук, профессор

Дощичин Владимир Леонидович

Ведущая организация

ФГУ Учебно-научный центр Медицинского центра
УД Президента РФ

Защита состоится 24 апреля 2008 г на заседании диссертационного совета Д 208 073 05 по присуждению ученой степени кандидата наук в ФГУ Российском кардиологическом научно-производственном комплексе Росмедтехнологий (Москва, 121552, 3-я Черепковская, д 15а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ РКНПК Росмедтехнологий

Автореферат разослан « 11 мая » 2008 г

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Полевая Т Ю

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ АКТУАЛЬНОСТЬ

Ранняя диагностика инфаркта миокарда (ИМ) является основополагающим фактором, определяющим успех лечения и влияющим на дальнейший прогноз заболевания. В настоящее время ведущую роль в диагностике ИМ играют биомаркеры некроза миокарда «Золотым стандартом» для диагностики ИМ и определения риска неблагоприятных событий считаются сердечные тропонины (Тн) Т и I. Они обладают высокой специфичностью и выявляют минимальные повреждения миокарда. Однако их серьезным недостатком является довольно позднее повышение в крови после начала ангинозного приступа. Высвобождение сердечных тропонинов в кровоток из поврежденных кардиомицитов начинается через 4-6 часов после ишемии миокарда. Поэтому определение уровня сердечных тропонинов в крови в первые часы после болевого приступа малоинформативно. У больных, госпитализированных в течение первых 6 часов после начала ангинозного приступа, возможно использование в дополнение к сердечным тропонинам маркеров ранней диагностики ИМ. Наиболее изученным в этой ситуации является миоглобин. Этот маркер быстро повышается после ангинозного приступа (через 1-2 ч), однако его серьезным недостатком является низкая специфичность в отношении некроза кардиомиоцитов, поскольку он содержится в большом количестве в скелетной мускулатуре.

Для раннего выявления некроза миокарда предлагается использовать и другой биомаркер – сердечную форму белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК). В практических рекомендациях Национальной академии клинической биохимической лабораторной медицины США 2007 сБСЖК упоминается как маркер некроза миокарда наряду с миоглобином, МВ фракцией креатинфосфокиназы, изоформами МВ креатинфосфокиназы и сердечными тропонинами Т и I. сБСЖК обладает сходной с миоглобином кинетикой, однако в отличие от него обладает большей специфичностью в отношении повреждения кардиомиоцитов. По специфичности и чувствительности в отношении диагностики ИМ у больных, госпитализированных в течение 12 ч после начала симптомов, сБСЖК превосходит миоглобин [Suzuki M 2005]. Убедительно показано также, что повышение сБСЖК у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъемов сегмента ST связано с развитием неблагоприятных коронарных событий: смерть, нефатальный ИМ, появление или ухудшение сердечной недостаточности (СН) [O'Donoghue M 2006]. Несмотря на преимущества сБСЖК по сравнению с миоглобином, он также обязательно требует последующего измерения сердечных тропонинов для подтверждения диагноза. Его применение целесообразно при дифференциальной диагностике ОКС с другими заболеваниями в первые часы от начала болевого приступа, когда определение тропонинов малоинформативно, а определить лечебную тактику необходимо как можно быстрее. В связи с этим крайне важным является изучение сБСЖК при неотложных состояниях в кардиологии, которые могут быть как осложнениями острого ИМ, так и самостоятельными заболеваниями.

Фибрилляция предсердий (ФП) часто сопровождается болью в грудной клетке или «ишемическими» изменениями на ЭКГ, не связанными с некрозом миокарда. В то же время ИМ не редко может осложняться фибрилляцией предсердий. Окончательный диагноз в этом случае основывается на результатах определения уровня маркеров некроза миокарда. Однако ангинозная боль на фоне фибрилляции предсердий является показанием к проведению экстренной электрической кардиоверсии (электроимпульсной терапии - ЭИТ). Известно, что сама процедура ЭИТ может приводить к повышению в крови некоторых маркеров, используемых для выявления ИМ, и тем самым затруднять его диагностику в этой ситуации. Данных о влиянии ЭИТ на уровень сБСЖК и возможности использования его для диагностики ИМ у больных с фибрилляцией предсердий, леченных электрической кардиоверсией, в литературе нет.

Ухудшение сердечной недостаточности (СН) на фоне различных заболеваний сердца – частая причина госпитализации больных в стационар. И в то же время сер-

дечная недостаточность может быть осложнением острого ИМ Для внедрения нового маркера некроза миокарда в широкую клиническую практику важно знать не будет ли тяжелая СН приводить к его значительному повышению и являться препятствием для использования с целью диагностики ИМ у таких больных Кроме того, повышение маркеров некроза миокарда у больных с декомпенсированной СН связано с неблагоприятным прогнозом Своевременное выделение группы особенно высокого риска среди больных с СН остается актуальной проблемой, так как именно в ней могут быть использованы современные инвазивные методы лечения СБСЖК при СН изучен недостаточно есть отдельные данные о его повышении при тяжелой СН [Goto T 2003, Niizeki T 2007] и прогностическом значении [Setsuta K 2002, Arimoto T 2005] Однако связь сБСЖК с развитием смерти у больных с СН изучена мало В исследованиях, посвященных прогностическому значению этого биомаркера, оценивались или комбинированные конечные точки (смерть+госпитализации) или регоспитализации из-за ухудшения СН

Таким образом, эта работа выполнена, чтобы более полно охарактеризовать новый маркер некроза миокарда и оценить возможности его применения для диагностики ИМ при двух состояниях часто встречающихся в клинической практике электрической кардиоверсии и сердечной недостаточности

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Охарактеризовать содержание сБСЖК после электрической кардиоверсии и при декомпенсации сердечной недостаточности у больных, не имеющих обострения коронарной болезни сердца

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 1 Охарактеризовать содержание сБСЖК у больных с фибрилляцией и трепетанием предсердий до и после электрической кардиоверсии
- 2 Сопоставить уровень сБСЖК и сердечного тропонина I до и после электрической кардиоверсии
- 3 Выявить факторы, связанные с уровнем сБСЖК до и после электрической кардиоверсии
- 4 Охарактеризовать содержание сБСЖК в крови у больных с тяжелой СН
- 5 Оценить изменения уровня сБСЖК за время лечения в стационаре у больных, госпитализированных из-за ухудшения СН
- 6 Сопоставить уровень сБСЖК и сердечного тропонина I у больных, госпитализированных из-за ухудшения СН
- 7 Выявить возможную связь сБСЖК с прогнозом у больных, госпитализированных из-за ухудшения СН, при наблюдении в течение 1 года

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

У больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий, леченных электрической кардиоверсией

- 1 Впервые изучали уровни сБСЖК в крови у больных с ФП/ТП до и после ЭИТ
- 2 Впервые исследовалась связь изменения уровня сБСЖК с энергией разряда, полученной больным при ЭИТ
- 3 Впервые было проведено сравнение изменения уровня сБСЖК и уровня сердечного тропонина I после ЭИТ
- 4 Впервые исследовалась связь между уровнем сБСЖК и преходящими подъемами сегмента ST вверх на ЭКГ после ЭИТ

У больных, госпитализированных из-за ухудшения сердечной недостаточности.

- 1 Впервые изучали уровни сБСЖК в крови у больных с декомпенсированной СН при госпитализации и 2 недели спустя
- 2 Впервые исследовалась связь уровня сБСЖК в крови при поступлении и через 2 недели с риском смерти от всех причин при наблюдении в течение 1 года

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

У больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий, леченных электрической кардиоверсией

Выявлено, что у значительной части больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий без клинического подозрения на острый коронарный синдром определяется повышенный уровень сБСЖК, не сопровождающийся последующим повышением сердечного тропонина I. Такое повышение сБСЖК может явиться причиной ложноположительных результатов при использовании его для диагностики ИМ. Причина этого повышения остается неясной.

Показано, что уровень сБСЖК повышается после электрической кардиоверсии, и степень повышения связана с полученной в ходе ЭИТ суммарной энергией разряда. Т.к. повышение сБСЖК не сопровождается повышением уровня сердечного тропонина I, очевидно его источником является не миокард, а другие ткани, в которых в небольших количествах содержится сБСЖК, вероятнее всего, скелетная мускулатура.

У больных, госпитализированных из-за ухудшения сердечной недостаточности.

Показано, что сБСЖК повышается у части больных при ухудшении СН, требующей госпитализации, и уровень его коррелирует с уровнем NT –про МНП. Однако это повышение, скорее всего, не может являться серьезным препятствием при использовании сБСЖК для диагностики инфаркта миокарда у больных с подозрением на ОКС и тяжелой СН, т.к. частота повышения сБСЖК была сопоставима с частотой повышения тропонина I, но, как правило, одновременного повышения этих маркеров не было.

Продемонстрирована связь уровня сБСЖК, определенного через 2 недели после госпитализации, с риском смерти от всех причин в течение 1 года. Также показано, что как предиктор сБСЖК, измеренный через 2 недели госпитализации, уступал NT –проМНП, определенному в эти же сроки. Поэтому определение сБСЖК с целью оценки прогноза при СН у больных с известным уровнем NT-про МНП не целесообразно.

ПАЦИЕНТЫ

I. Больные с фибрилляцией/трепетанием предсердий, леченные электрической кардиоверсией

Включались больные с фибрилляцией или трепетанием предсердий, которым планировалось восстановление синусового ритма с помощью ЭИТ. Продолжительность аритмии при включении больных в исследование значения не имела: включались больные как продолжительностью аритмии менее 48 ч, так и с продолжительностью аритмии более 48 ч. В случае если аритмия продолжалась более 48 часов, больные должны были быть адекватно подготовлены непрямыми антикоагулянтами: прием варфарина до достижения международного нормализованного отношения (МНО) в пределах от 2,0 до 3,0 в течение 4-х недель до ЭИТ.

В исследование не включались больные

- с подозрением на ОКС - любой приступ боли в грудной клетке в течение предшествующих суток,
- перенесшие любой инфаркт миокарда в течение последнего месяца,
- с сердечной недостаточностью, требующей внутривенного введения мочегонных,
- с клиническим подозрением на миокардит,
- с выраженной почечной недостаточностью (креатинин ≥ 265 мкмоль/л),
- с противопоказаниями (гемоглобин менее 90 г/л) и препятствиями (отсутствие подходящих подкожных вен) для частого взятия крови

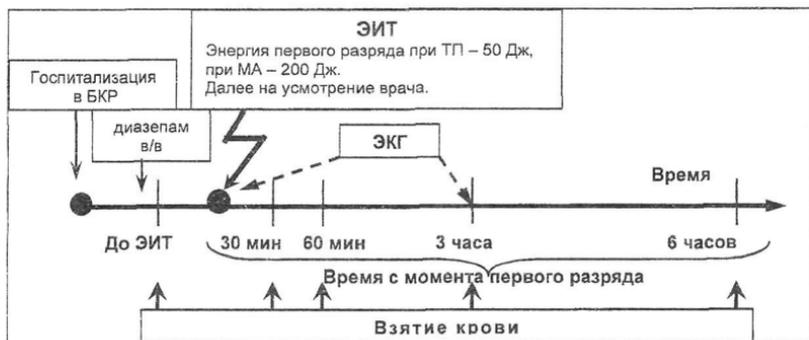


Рисунок 1. Схема проведения исследования в группе больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий, леченных электрической кардиоверсией.

Набор больных для включения в исследование проводился на базе блока кардиореанимации городской клинической больницы № 29 им. Н.Э.Баумана. Включение больных осуществлялось с 01.03.2001 по 01.07.2004.

II. Больные, госпитализированные из-за ухудшения сердечной недостаточности

В исследование включались больные, госпитализированные в стационар из-за ухудшения течения СН или появления ее симптомов впервые. Для включения больные должны были при поступлении иметь СН, соответствующую III-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), и хотя бы один из трех следующих признаков: периферические отеки, влажные хрипы в легких, акроцианоз.

Не включались больные:

- с клиническим подозрением на ОКС,
- с выраженной почечной недостаточностью (креатинин сыворотки ≥ 265 мкмоль/л),
- перенесшие любой инфаркт миокарда в последний месяц,
- имевшие приступы стенокардии покоя в последние 7 дней,
- с анемией (гемоглобин менее 90 г/л),
- злоупотребляющие алкоголем,
- с любым сопутствующим заболеванием с известным неблагоприятным исходом в ближайший 1 год
- недоступные для длительного наблюдения (отсутствие постоянного контактного телефона или постоянного места жительства).

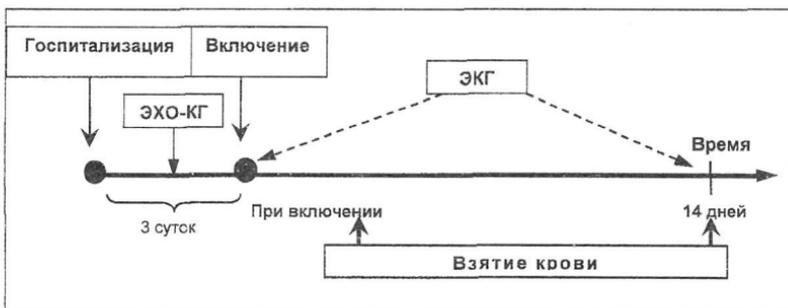


Рисунок 2 Схема проведения исследования в группе больных, госпитализированных из-за ухудшения сердечной недостаточности

Включение больных в исследование осуществлялось на базе БКР, кардиологических и терапевтических отделений городской клинической больницы №29 им Н Э Баумана С 11 02 04 по 06 06 06

МЕТОДЫ

I. БОЛЬНЫЕ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ/ТРЕПЕТАНИЕМ ПРЕДСЕРДИЙ, ЛЕЧЕННЫЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ КАРДИОВЕРСИЕЙ

Взятие крови осуществлялось из вены предплечья в количестве 10 мл непосредственно перед выполнением ЭИТ, а также через 30 минут, 60 минут, 3 и 6 часов после нанесения первого разряда. Успех процедуры, количество и энергия разрядов не влияли на схему взятия крови.

Верхняя граница нормы (ВГН) для Тн I составляла 0,4 нг/мл (рекомендации производителя диагностикума)

ВГН для сБСЖК была установлена путем определения его содержания в сыворотке крови 53 добровольцев без клинических проявлений ИБС и без нарушений ритма (средний возраст - $44,3 \pm 13,3$ лет, 56,6% составляли мужчины). Методики взятия и обработки крови, замораживания сыворотки, определения содержания сБСЖК были в группе добровольцев такими же, как в группе больных с пароксизмом аритмии. За ВГН для сБСЖК было принято значение 4,67 нг/мл (95-й перцентиль распределения показателя в группе добровольцев).

II. БОЛЬНЫЕ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫЕ ИЗ-ЗА УХУДШЕНИЯ СН

Взятие крови осуществлялось при включении больного в исследование (в течение 3-х суток с момента госпитализации) и повторно через 2 недели.

ВГН для Тн I составляла 0,35 нг/мл, для сБСЖК-4,0 нг/мл, для NT-проМНП – 0,1 нг/мл (рекомендации производителя диагностикума)

Методы обработки крови и определения уровней биомаркеров Эти методы были одинаковыми для обеих групп больных.

После образования сгустка кровь центрифугировалась при 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут. Полученная сыворотка в количестве 10 мл замораживалась при температуре -70 °С.

Определение концентрации сБСЖК, Тн I и NT-про МНП проводилось методом одноступенчатой сэндвич-иммунофлуорометрии в Лаборатории химии ферментов Московского Государственного Университета с помощью иммунофлуориметра «1234 DELFIA». Использовались моноклональные тела – производные биотина и моноклональные антитела – стабильный хелат европия. Биотинированные антитела использовались в качестве подложки, а антитела, меченные европием, как детекторные. В лунку 96-ти луночного планшета с преадсорбированным стрептовидином одновременно вносили раствор биотинированных антител и антител, меченных европием, а также сыворотку крови больных. Смесь антител с антигеном инкубировали 30 минут при комнатной температуре при активном помешивании. При этом антитела связывались с антигеном (сБСЖК или ТнI) и образовывался «сэндвич», фиксированный к подложке. После этого планшет отмывался от не связавшегося материала, добавлялся раствор, усиливающий флуоресцентный сигнал и измерялась флуоресценция на флуорометре «1234 DELFIA».

Наблюдение больных

В группе больных с ФП/ТП, леченных электрической кардиоверсией продолжалось в течение пребывания в БКР. В группе больных, госпитализированных из-за ухудшения СН, наблюдение осуществлялось в течение 12 месяцев по средством телефонных контактов с больными или их родственниками через 3, 6 и 12 месяцев. Учитывались все случаи смерти, сердечно - сосудистая смерть, госпитализации из-за ухудшения СН, новые ИМ.

Статистический анализ Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов программ STATISTICA 5 0 и 6 0, а также SPSS 10 0 и 13 0

Поскольку распределение почти всех показателей отличалось от нормального, использовались методы непараметрической статистики Сравнение непрерывных величин проводилось при помощи рангового U-критерия Манна- Уитни Сравнение дискретных величин проводилось с использованием критерия χ^2 с коррекцией непрерывности по Йетсу Если число случаев в одной из сравниваемых групп было менее 5, использовался двусторонний критерий Фишера (F-критерий)

При анализе повторных измерений количественных признаков использовались критерии Мак-Нимара и Фридмана Для выявления связи между количественными признаками использовался непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена

Статистически значимыми различиями считали различия при величинах двустороннего $p < 0,05$

Для выявления факторов, связанных с неблагоприятными событиями, выполнялся пошаговый многофакторный анализ методом логистической регрессии Изучаемые факторы включались в анализ в дискретном виде В многофакторный анализ изучаемый показатель попадал в том случае, если в однофакторном анализе значение p для него было меньше 0,1

Оценка времени наступления неблагоприятных событий проводилась с помощью анализа дожития (анализ времени наступления неблагоприятных событий, анализ Каплана-Мейера) Результаты этого анализа были представлены в виде кривых Каплана-Мейера Для оценки достоверности при этом использовался log-rank тест

Для выявления оптимального соотношения значений чувствительности и специфичности для исследуемых биомаркеров проводилось построение характеристической кривой При ее построении на вертикальной оси откладываются значения чувствительности для каждого из значений признака (частота истинно положительных результатов), а на горизонтальной оси – 1 минус специфичность (частота ложноположительных результатов) Диагональная линия отображает значение абсолютно неинформативного, полностью случайного результата теста Кривые с большей значимостью располагаются ближе к верхнему левому углу графика Значение площади под характеристической кривой отражает соотношение чувствительности и специфичности Чем больше площадь под характеристической кривой, тем выше прогностическая (или диагностическая) значимость теста

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

I БОЛЬНЫЕ С ФЛ/ТП, ЛЕЧЕННЫЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ КАРДИОВЕРСИЕЙ

В исследование было включено 63 человека Характеристика группы представлена в таблице 1 ЭИТ привела к восстановлению синусового ритма у 58 больных (92,0%) Из них у 44 человек (69,8%) синусовый ритм был восстановлен первым разрядом, у 19 (30,2%) потребовалось нанести два разряда (максимальное количество разрядов)

Медиана суммарной энергии разряда, полученной больным при электрической кардиоверсии, составила 200 Дж (25-й перцентиль распределения - 200 Дж, 75-й перцентиль - 560 Дж) Суммарная энергия разряда составила 200Дж у большинства включенных больных – 36 (57,14%) Минимальная суммарная энергия в группе - 50Дж (1 больной), максимальная – 660 Дж (1 человек) Данные о сопутствующем лечении представлены в таблице 2

Таблица 1. Характеристика больных с ФЛ/ТП, подвергнутых ЭИТ

Показатель	Значение
Количество больных, включенное в исследование	63 (100%)
Мужчины	36 (57%)

Возраст	61,3±11,8
Данные анамнеза	
Артериальная гипертензия	52 (82,5%)
Инфаркт миокарда	6 (9,5%)
Стенокардия	1 (1,6%)
Сердечная недостаточность	19 (30,2%)
Сахарный диабет	9 (14,3%)
Инсульт	3 (4,7%)
Продолжали курить	13 (20,63%)
Характеристика настоящего ухудшения состояния	
Продолжительность аритмии в часах	38 (9-840)
Больные с «острым пароксизмом» (<48 ч)	32 (50,8%)
Больные с «затянувшимся пароксизмом» (>48 ч)	31 (49,2%)
Больные с фибрилляцией предсердий	45 (71,42%)
Больные с трепетанием предсердий	18 (28,57%)
Суммарная энергия разряда (Дж)	200 (200-560)
Эффективная электрическая кардиоверсия	58 (92%)
Больные, получившие 2 разряда	19 (30,16%)
Уровень креатинина	90,20±27,37

Таблица 2. Сопутствующее лечение больных, подвергнутых ЭИТ

Препарат	Прием в предшествующую неделю	Для лечения ухудшения
Аспирин	20 (31,75%)	20 (31,75%)
Диуретики	18 (28,57%)	12 (19%)
Кордарон	29 (46%)	30 (47,6%)
И-АПФ	41 (65%)	39 (61,9%)
Дигоксин	5 (7,9%)	2 (3,17%)
Нитраты	5 (7,9%)	2 (3,17%)
В-блокаторы	40 (63,5%)	36 (57,14%)
Антагонисты кальция	5 (7,9%)	0

Результаты регистрации ЭКГ

На исходной ЭКГ у 45 человек (71,4 %) была фибрилляция предсердий, у 18 (28,6 %) – трепетание предсердий

Снижения сегмента ST $\geq 0,1$ мВ хотя бы в одном отведении отмечались у 11 больных (17,46%), отрицательный зубец T $\geq 0,1$ мВ хотя бы в одном отведении был у 14 человек (22,2%), патологический зубец Q - у 9 (14,28%)

При регистрации ЭКГ сразу после нанесения электрического разряда у 17 пациентов (26,98%) в течение нескольких секунд отмечались кратковременные подъемы сегмента ST (медиана – 1,5 мВ, нижний квартиль – 1мВ, верхний квартиль – 3 мВ, максимумно до 8 мВ, минимально до 0,5 мВ), медиана средней продолжительности которых составила 34 с (нижний квартиль 25 с, верхний квартиль 41с, минимум- 10 с, максимум- 85 с)

Результаты определения маркеров некроза миокарда. сБСЖК

Исходное повышение сБСЖК в крови выше ВГН отмечалось у 40 человек (63,5%) (рис 3) У 11 человек (17,4%) наблюдалось повышение уровня сБСЖК больше 2-х ВГН, что является диагностическим для некроза миокарда (рис 4) Причем не отмечалось достоверной связи с возрастом или полом пациента, данными анамнеза, продолжительностью пароксизма, размерами полостей сердца, уровнем креатинина,

ЧСС, уровнем артериального давления. Исходный уровень сБСЖК не зависел также от наличия на исходной ЭКГ бессимптомных ишемических изменений: депрессий сегмента ST или отрицательных зубцов T (табл.3).

Через 30 минут после ЭИТ повышение сБСЖК выше верхней границы нормы отмечалось у 31 человек (50,8%). Через 60 минут, 3 часа и 6 часов после ЭИТ количество больных с повышенным значением сБСЖК было, приблизительно, одинаковым и составило 44 человека (69,84%), 46 человека (74,19%) и 45 человек (71,4%) соответственно. После ЭИТ повышение сБСЖК выше ВГН хотя бы однократно имели 54 человека (85,7%) (рис.3), а выше 2-х ВГН - у 22 больных (34,9%) (рис.4). В целом в группе отмечалась статистически значимое повышение уровня сБСЖК после ЭИТ по сравнению с исходным значением ($p=0,00014$) (рис.5).

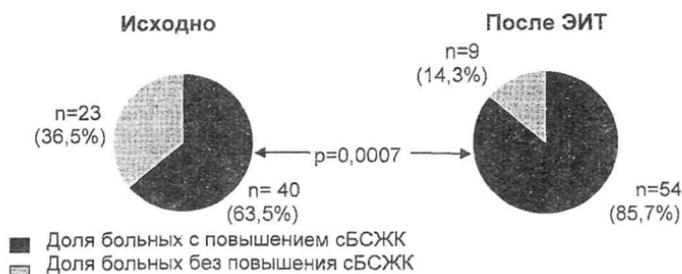


Рисунок 3. Доля больных с содержанием сБСЖК, превышающим ВГН хотя бы однократно до и после ЭИТ.

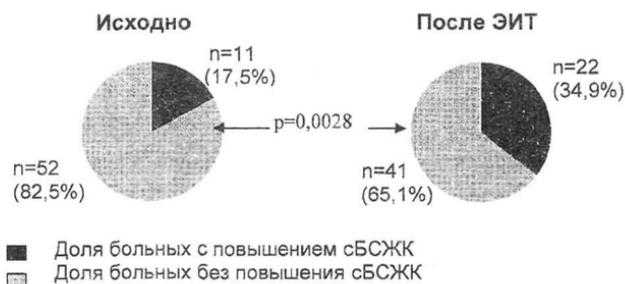


Рисунок 4. Доля больных с повышением уровня сБСЖК выше 2-х верхних границ нормы (уровень диагностический для некроза миокарда) исходно и хотя бы однократно после ЭИТ.

Таблица 3. Характеристика больных, подвергнутых ЭИТ, с повышенным и не повышенным исходным уровнем сБСЖК.

Показатель	Все пациенты (n=63)	Пациенты с исходным уровнем сБСЖК ≥ВГН	Пациенты с исходным уровнем сБСЖК <ВГН	p

		(n=39)	(n=24)	
Мужчины(%)	36 (57%)	22 (56,4%)	14 (58,3%)	0,88
Возраст*	61,3±11,8	62,4±10,5	59,5±13,6	0,29
Данные анамнеза				
Артериальная гипертензия (%)	52 (82,5%)	33 (84,6%)	19 (79,2%)	0,09
Инфаркт миокарда (%)	6 (9,5%)	6 (15,4%)	0 (0,0)	0,74
Стенокардия (%)	1 (1,6%)	1 (2,5%)	0 (0,0)	0,13
Сердечная недостаточность (%)	19 (30,2%)	12 (30,8%)	7 (29,2%)	0,89
Сахарный диабет (%)	9 (14,3%)	6 (15,4%)	3 (12,5%)	1,00
Инсульт (%)	3 (4,7%)	1 (2,5%)	2 (8,3%)	0,55
Продолжали курить(%)	13 (20,6%)	7 (17,9)	6 (25,0%)	0,89
Характеристика настоящего ухудшения				
Продолжительность пароксизма в часах и днях**	38 ч (9ч-35 дней)	19 ч (9ч-30 дней)	56 ч (9 ч-47,5 дней)	0,55
Больные с «острым пароксизмом» (<48 ч)	32 (50,8%)	20 (51,3%)	12 (50,0%)	0,92
Больные с «затянувшимся пароксизмом» (>48 ч)	31 (49,2%)	19 (48,7%)	12 (50,0%)	0,92
Больные с фибрилляцией предсердий (%)	45 (71,4%)	28 (71,8%)	17 (70,8%)	0,93
Больные с трепетанием предсердий(%)	18 (28,6%)	11 (28,2%)	7 (29,2%)	0,93
Суммарная энергия разряда (Дж)** (минимум-максимум)	200 (200-560) (100-660)	200 (200-560) (150-660)	200 (200-455) (50-600)	0,35
Эффективная электрическая кардиоверсия (%)	58 (92,0%)	35 (89,7%)	23 (95,8%)	0,38
Больные, получившие 2 разряда(%)	19 (30,2%)	13 (33,3%)	6 (25,0%)	0,48
Уровень креатинина*	90,20±27,4	89,6±27,5	91,2±27,8	0,99
Систолическое АД, мм рт ст *	137±24,1	138,8±24,6	134,8±23,5	0,51
Диастолическое АД, мм рт ст *	84±16,9	84,6±15,9	84, ±18,7	0,91
ЧСС в мин *	97,4±26,1	97,3±26,1	97,6±26,5	0,95
Депрессии сег ST≥1 мм на исходной ЭКГ(%)	11 (17,5%)	8 (20,5%)	3 (12,5%)	0,51
«Отрицательный» зубец Т ≥1 мм на исходной ЭКГ(%)	14 (22,2%)	10 (25,6%)	4 (16,6%)	0,54
Преходящие элевации сег STна ЭКГ после ЭИТ (%)	17 (27,0%)	12 (30,8%)	5 (20,8%)	0,56
Продолжительность элеваций ST на ЭКГ после ЭИТ (сек)**	34 (25-41)	37 (29-43)	30 (14-34)	0,21
Данные ЭХО-КГ				
Фракция выброса (%)*	47,97±13,2	47,00±13,5	49,22±13,0	0,60
Размер левого предсердия (см) *	3,95±0,67	3,97±0,7	3,93±0,6	0,86
Конечный диастолический размер (см)	5,57±0,9	5,48±0,9	5,57±0,9	0,61
Конечный систолический размер (см) *	4,27±1,1	4,27±1,1	4,27±1,1	0,94
Нарушение локальной сократимости (%)	5 (9,3%)	4 (10,3%)	1 (4,2%)	0,64
Снижение общей сократимости ФВ<30% (%)	12 (22,2%)	9 (23,1%)	3 (12,5%)	0,50

*-среднее значение и стандартное отклонение

**-медиана и 25-й, 75-й перцентили распределения

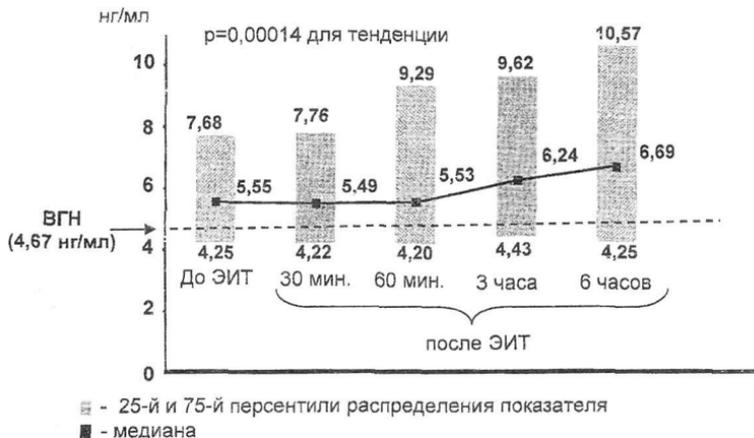
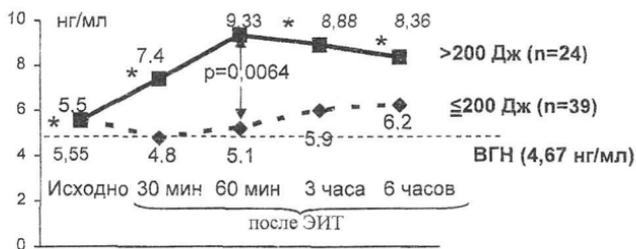


Рисунок 5. Изменение уровня сБСЖК в сыворотке крови до и после электрической кардиоверсии.

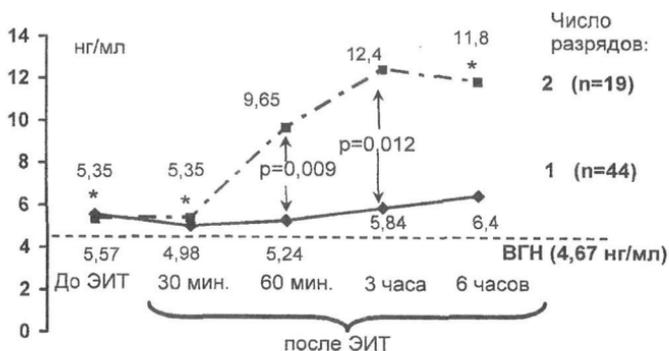
При разделении больных на группы в зависимости от суммарной энергии разряда, полученной больным в ходе ЭИТ, (<200 Дж и >200 Дж) и числа, нанесенных разрядов (1 или 2), были получены следующие данные: через 60 минут после ЭИТ уровень сБСЖК был достоверно выше у больных, получивших 2 электрических разряда ($p=0,009$) и энергию выше 200 Дж ($p=0,007$), через 3 часа после кардиоверсии уровень сБСЖК был достоверно выше у пациентов, которым было нанесено 2 электрических разряда ($p=0,012$) (рис. 6, 7).



При построении графиков использованы медианы.

* - различие статистически недостоверно.

Рисунок 6. Содержание сБСЖК в сыворотке крови больных в зависимости от суммарной энергии разряда, полученной при ЭИТ (<200 Дж и >200 Дж).



При построении графиков использованы медианы.
* - различие статистически недостоверно.

Рисунок 7. Содержание сБСЖК в сыворотке крови больных в зависимости от количества, нанесенных разрядов.

Уровень сБСЖК был также выше в эти же сроки у больных с преходящими элевациями сегмента ST на ЭКГ непосредственно после кардиоверсии в сравнении с больными без элеваций ST ($p=0,044$). У пациентов ($n=17$), которые имели преходящие элевации сегмента ST на ЭКГ после ЭИТ, суммарная энергия разряда была достоверно выше (медиана разряда=300 Дж) чем у больных без элеваций сегмента ST (медиана разряда=200 Дж) ($p=0,043$).

Повышение абсолютного уровня сБСЖК коррелировало с суммарной энергией разряда, полученной больным в ходе ЭИТ во всех точках взятия крови (30 мин.- $p=0,025$, $r=0,29$; 60 мин.- $p=0,0009$, $r=0,41$; 3 часа - $p=0,008$, $r=0,33$; 6 часов - $p=0,016$, $r=0,31$).

Тропонин I

Исходный уровень тропонина I не превышал ВГН у 61 человека (медиана 0 нг/мл, 25-75 перцентили распределения показателя 0-0,06нг/мл) (рис. 8). У двух человек отмечался повышенный уровень тропонина - 0,49 и 0,53 нг/мл соответственно. У одного из этих пациентов имелась дилатационная кардиомиопатия, и отмечался самый высокий в обследованной группе уровень сБСЖК (65,6 нг/мл исходно, 76,5 нг/мл через 6 ч после ЭИТ), у другого - в анамнезе была рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) (уровень сБСЖК у этого больного также превышал ВГН: исходно 7,68 нг/мл, через 6 ч после ЭИТ-7,18 нг/мл). Состояние обоих пациентов было стабильным на момент включения в исследование.

После ЭИТ не отмечалось достоверного повышения тропонина I ($p=0,5$) (рис. 8). Тропонин I превышал ВГН только у двух пациентов, которые имели исходно повышенный уровень. Причем после ЭИТ не отмечалось дальнейшего его нарастания, а через 6 часов после нанесения первого разряда уровень его был ниже исходного (через 6 часов: 0,47 нг/мл и 0,39 нг/мл соответственно). Не отмечалось корреляции между уровнем тропонина I и суммарной энергией разряда.

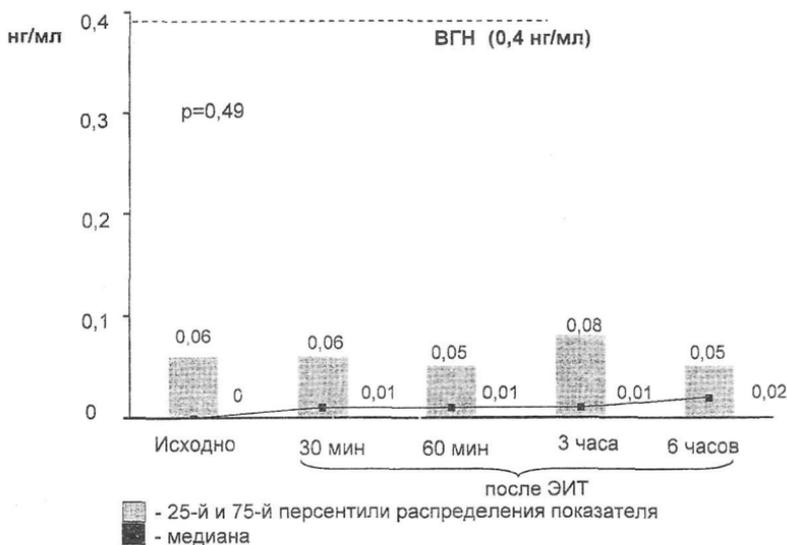


Рисунок 8. Содержание тропонина I в сыворотке крови больных до и после электрической кардиоверсии.

II. БОЛЬНЫЕ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫЕ ИЗ-ЗА УХУДШЕНИЯ СН.

В исследование было включено 69 человек. Характеристика больных представлена в таблице 4, данные о сопутствующем лечении – в таблице 5.

Эхокардиографическое исследование было выполнено у 68 больных (98,6%).

Нарушения локальной сократимости отмечались у 36 человек (52,2%). Медиана систолического размера левого желудочка составила 5,7 см (25-75-й перцентили распределения: 4,9-6,5 см). Медиана диастолического размера левого желудочка составила 6,7 см (25-75-й перцентили распределения: 6,3-7,8 см). Медиана ФВ левого желудочка в группе составила 28% (25-75-й перцентили распределения: 25-42 %), минимальная ФВ-15%, максимальная ФВ 67%. Сорок человек (58,0%) имели фракцию выброса $\leq 30\%$. Эхокардиографические признаки стеноза аортального клапана (АК) были у 17 человек (24,6%).

Таблица 4. Характеристика больных, госпитализированных из-за ухудшения СН

Показатель	Все пациенты (n=69)	Пациенты, выжившие через 1 год (n=42)	Пациенты, умершие через 1 год (n=27)	p
Мужчины (%)	44 (64%)	13(31,0%)	15 (55,6%)	0,31
Возраст*	66,6±11,0	64,4±10,6	70,0±10,9	0,03
Данные анамнеза				
Артериальная гипертензия (%)	59 (85,5%)	37(88,0%)	22 (81,5%)	0,50
Инфаркт миокарда (%)	48 (69,6%)	25 (59,5%)	23 (85,2,)	0,03
Стенокардия (%)	33 (47,8%)	17 (40,5%)	16(59,3%)	0,15
Сахарный диабет (%)	15 (21,7%)	6(14,3%)	9 (33,3,%)	0,08
Фибрилляция предсердий (%)	40 (58%)	26 (61,9%)	14 (51,9%)	0,45
Инсульт (%)	13 (19,0%)	6 (14,3%)	7 (25,9%)	0,34

Продолжали курить(%)	20 (29,0%)	14 (33,3%)	6 (22,2%)	0,42
Продолжительность СН (годы)**	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-5)	0,70
Прием нитратов	18 (26,1%)	7 (16,7%)	11 (40,7%)	0,048
Характеристика настоящего ухудшения				
II ФК СН (NYHA)	1 (1,4%)	1 (2,4%)	0 (0%)	
III ФК СН (NYHA)	18 (26,1%)	12 (28,6%)	6 (22,2%)	1,00
IV ФК СН (NYHA)	50 (72,5%)	29 (69,0%)	21 (77,8%)	1,00
Влажные хрипы в легких (%)	28 (40,56%)	17 (40,48%)	11 (40,7%)	1,00
Периферические отеки (%)	47 (88,1%)	25 (59,5%)	22 (81,5%)	0,068
Акроцианоз (%)	45 (65,2%)	27 (64,3%)	18 (66,7%)	1,00
Больные с фибрилляцией/трепетанием предсердий (%)				
Уровень креатинина*	110,8±44,5	113,7±46,9	104,1±36,4	0,52
Систолическое АД, мм рт ст *	133,3±25,1	132,8±22,3	134,1±29,5	0,71
Диастолическое АД, мм рт ст *	83,3±15,6	85,1±15,7	80,5±15,3	0,31
ЧСС в мин *	96,9±23,5	99,9±24,4	92,3±21,6	0,26
Депрессии сег ST≥1 мм на исходной ЭКГ(%)	19 (27,5%)	12 (28,6%)	7 (25,9%)	1,00
«Отрицательный» зубец T ≥1 мм на исходной ЭКГ(%)	9 (13,0%)	6 (14,3%)	3 (11,1%)	1,00
Патологический зубец Q на исходной ЭКГ (%)	24 (34,8%)	14 (33,3%)	10 (37,0%)	0,80
Гемоглобин (г/л)*	133,2±17,7	136,6±18,2	128,3±16,1	0,044
Креатинин (мкмоль/л)*	109,9±43,0	113,7±46,9	104,1±36,4	0,52
Данные ЭХО-КГ				
Фракция выброса (%)**	28 (25-42)	28 (25-37)	28 (25-46)	0,96
Снижение общей сократимости ФВ<30% (%)	40 (58%)	25 (59,5%)	15 (55,6%)	1,00
Конечный диастолический размер (см)	6,7 (6,3-7,8)	6,8 (6,2-7,6)	6,8 (6,3-8,5)	0,8
Конечный систолический размер (см) *	5,7 (4,9-6,5)	5,75 (5,0-6,5)	5,65 (4,8-6,3)	0,67
Нарушение локальной сократимости (%)	36 (52,2%)	21 (50,0%)	15 (55,6%)	0,62
Признаки стеноза аортального клапана	17 (24,6%)	2 (4,8%)	15 (55,6%)	0,00001

*-среднее значение и стандартное отклонение

**-медиана и 25-й, 75-й перцентили распределения

Таблица 5 Лечение больных

Препарат	В предшествующую госпитализацию неделю (n, %)	В стационаре (n, %)
Аспирин	34 (49,3%)	66 (95,7%)
Диуретики	50 (72,5%)	69 (100%)
Амиодарон	4 (5,8%)	3 (4,3%)
И-АПФ	42 (60,9%)	66 (95,7%)
Дигоксин	23 (33,3%)	37 (53,6%)
Нитраты	18 (26,1%)	38 (55,1%)
В-блокаторы	30 (43,5%)	54 (78,3%)

Результаты определения уровня биомаркеров сБСЖК

Исходный уровень сБСЖК в крови превышал ВГН у 38 человек (55,1%)(рис.9). У 7 человек (10,1%) наблюдалось повышение уровня сБСЖК больше 2-х ВГН, что является диагностическим для некроза миокарда. Не отмечалось достоверной связи с возрастом или полом пациента, размерами полостей сердца, ФВ, ЧСС, уровнем АД. Исходный уровень сБСЖК не зависел также от наличия на исходной ЭКГ бессимптомных ишемических изменений: депрессий сегмента ST или отрицательных зубцов T. Отмечалась связь с уровнем креатинина: у больных с уровнем сБСЖК выше ВГН уровень креатинина был достоверно выше ($138,9 \pm 57,1$ против $104,7 \pm 39,8$ мкмоль/л, $p=0,0003$). Отмечалась корреляция между исходными уровнями сБСЖК и NT-проBNP ($r=0,3$; $p=0,009$).

Через 2 недели в обследованной группе отмечалось снижение уровня сБСЖК, однако это снижение не было статистически значимым (медиана 4,17 против 4,03 нг/мл, $p=0,069$). При повторном определении через 2 недели уровень сБСЖК превышал ВГН у 35 человек (50,7%), и был выше 2-х ВГН у 8 человек (11,6%) (рис.9).

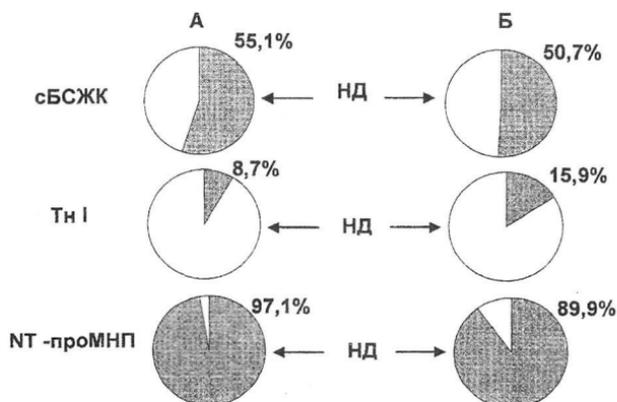


Рисунок 9. Доля больных с уровнем исследуемых биомаркеров выше ВГН при включении в исследование (А) и через 2 недели (Б).

Тропонин I

Уровень Тн I при включении превышал ВГН у 6 человек (8,7%), а через 2 недели – у 10 человек (14,5%) (рис.9). Медианы уровней Тн I при включении и через 2 недели были значительно ниже ВГН и достоверно не различались (0,016 против 0,000 нг/мл, $p=0,38$). Исходный уровень Тн I не зависел от возраста и пола больного, ишемических изменений на ЭКГ (депрессии сегмента ST, отрицательные зубцы Т), данных физического обследования (ЧСС, АД), размеров полостей сердца и ФВ.

Совпадение повышения Тн I выше ВГН и сБСЖК выше 2 ВГН наблюдалось только в некоторых случаях (1 пациент при включении в исследование, 2 – при взятии крови через 2 недели).

NT-проМНП

Медиана исходного уровня NT-проМНП в крови составила 13,23 нг/мл (25-75-й перцентили распределения показателя 5,95-25,89). Почти у всех больных -67 человек (97,1%)- NT-проМНП превышал ВГН.

Через 2 недели медиана NT-проМНП была достоверно ниже и составила 6,02 нг/мл (25-75-й перцентили распределения показателя 2,52 - 12,23 нг/мл) ($p < 0,0001$) Уровень NT-проМНП, превышающий ВГН, наблюдался у 62 человек (89,8%) (рис 9)

Результаты наблюдения

За 6-12 (в среднем $11,6 \pm 1,3$) месяцев наблюдения умерли 27 больных (39,1%) У большинства больных причина смерти была сердечно - сосудистая, однако у некоторых из-за отсутствия аутопсии точная причина смерти не была установлена

По результатам наблюдения все больные были разделены на две группы больные с неблагоприятными событиями ($n=27$) и без неблагоприятных событий ($n=42$)

Прогностическое значение биомаркеров

Сравнение групп больных по анамнестическим и клиническим показателям

Сравнительная характеристика групп представлена в таблице 4 Больные в группе с событиями были достоверно старше ($70,0 \pm 10,9$ против $64,4 \pm 10,6$ года, $p=0,03$), у них достоверно чаще встречались в анамнезе ИМ (85,2% против 59,5 %, $p=0,03$) и регулярный прием нитратов (40,7% против 16,7%, $p=0,048$) При Эхокардиографическом исследовании достоверно чаще выявлялись признаки стеноза АК (55,6% против 4,8%, $p=0,00001$) В этой группе отмечался также более низкий уровень гемоглобина (128,3 против 136,6 г/л, $p=0,044$)

Сравнение групп больных по изменению уровней исследуемых биомаркеров

Характеристика изменения уровней биомаркеров представлена в таблице 6 Уровень сБСЖК, определенный при включении в исследование и через 2 недели, достоверно не различался у больных с неблагоприятными событиями и без них (медиана 4,56 и 4,16 нг/мл, $p=0,69$, 4,03 и 4,00 нг/мл $p=0,42$ соответственно)

Также не было достоверных различий у умерших и выживших больных по исходному уровню Тн I ($p=0,52$) и уровню Тн I через 2 недели ($p=0,66$)

Исходный уровень NT-про МНП был выше в группе с неблагоприятными событиями, однако эта разница не была достоверной (медиана 15,03 против 9,9 нг/мл, $p=0,09$) Уровень NT-про МНП измеренный через 2 недели был достоверно выше в группе больных с событиями (медиана 8,65 против 3,60 нг/мл, $p=0,012$)

Таблица 6 Динамика исследуемых биомаркеров в крови Представлены медианы, 25-й и 75-й перцентили распределения показателей

Группы больных	БСЖК (нг/мл)		Тн I (нг/мл)		NT-про МНП (нг/мл)	
	исходно	через 2 недели	исходно	через 2 недели	исходно	через 2 недели
Умершие (n=27)	4,56 (3,14-6,97)	4,03 (3,59-5,76)	0 (0-0,197)	0 (0-0,101)	15,03 (8,6-25,9)	8,65 (4,8-26,04)
Выжившие (n=42)	4,16 (3,08-6,12)	4,00 (3,05-5,16)	0 (0-0,103)	0 (0-0,074)	9,9 (5,14-25,9)	3,6 (2,25-10,63)
p	0,69	0,42	0,52	0,66	0,09	0,012

Результаты регрессионного анализа

Для определения связи различных отдельных анамнестических, клинических и биохимических показателей с неблагоприятным прогнозом был проведен однофакторный регрессионный анализ Была выявлена связь с возникновением неблагоприятных событий для следующих признаков возраст, наличие ИМ и сахарного диабета в анамнезе, регулярный прием нитратов, ЭХО-КГ признаки стеноза АК, периферические отеки при поступлении Для всех признаков $p < 0,1$ (таблица 7)

Поскольку у большинства больных уровень сБСЖК и NT- про МНП в крови и исходно и через 2 недели превышал ВГН, рекомендованную производителем diagnosti-

кумов, (т.е. обследованная группа больных была однородна) использование этих разделительных уровней не позволило выявить связь со смертью. При проведении однофакторного регрессионного анализа для рекомендованных производителем уровней биомаркеров, достоверной связи в отношении развития смерти выявлено не было. Для выявления уровней биомаркеров наиболее тесно связанных с развитием неблагоприятных событий были построены характеристические кривые - кривые соотношения чувствительности-специфичности уровня биомаркера и наступления смерти. При помощи этих кривых были выбраны новые отрезные точки с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности. Для тропонина I исходно и через 2 недели, а также для СБСЖК и NT-проМНП при поступлении новые дискриминационные уровни выделить не удалось. Для СБСЖК через 2 недели этот уровень составил -3,31 нг/мл (чувствительность 85,2 %, специфичность 61,9 %) и для NT-проМНП через 2 недели -3,5 нг/мл (чувствительность 85,2 %, специфичность 50 %). При проведении однофакторного регрессионного анализа с новыми отрезными точками для СБСЖК и NT-проМНП была также выявлена достоверная связь их с развитием неблагоприятного исхода ($p < 0,1$) (рис. 10, 11) (таблица 7).

Таблица 7. Показатели, связанные с неблагоприятным прогнозом, по данным однофакторного регрессионного анализа.

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Сахарный диабет в анамнезе	3,00	0,924-9,740	0,068
ИМ в анамнезе	3,90	1,146-13,345	0,029
Возраст	1,05	1,002-1,105	0,043
Прием в анамнезе нитратов	3,34	1,090-10,219	0,035
Признаки стеноза АК на ЭХО-КГ	29,2	5,726-149,406	0,0001
	5		
Периферические отеки	3,00	0,947-9,449	0,062
Уровень NT-проМНП $\geq 3,5$ нг/мл через 2 недели	5,75	1,694-19,515	0,005
Уровень СБСЖК $\geq 3,31$ нг/мл через 2 недели	3,54	1,033-12,117	0,044

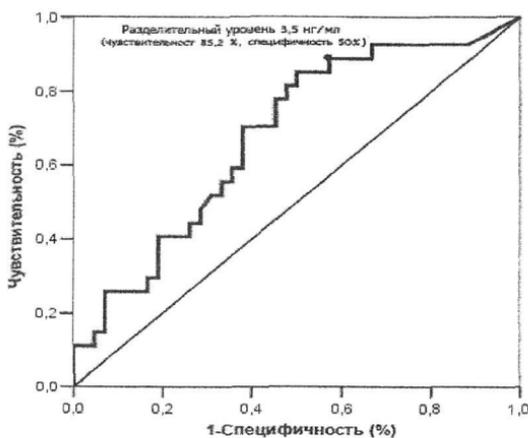


Рисунок 10. Характеристическая кривая для уровня NT-проМНП через 2 недели и смерти.

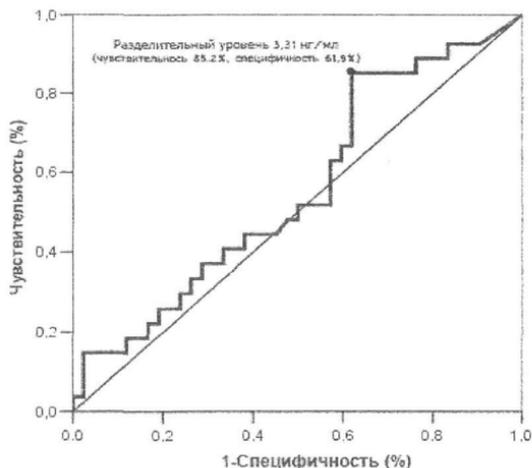


Рисунок 11. Характеристическая кривая для уровня сБСЖК через 2 недели и смерти.

Для выявления независимых предикторов сердечнососудистой смерти через 6-12 месяцев после включения в исследование все перечисленные признаки были включены в многофакторный регрессионный анализ с использованием пошагового подхода.

По данным многофакторного пошагового регрессионного анализа независимыми предикторами смерти оказались аортальный стеноз (ОШ 31,67; 95% ДИ 6,11-164,00) и NT-проМНП $\geq 3,5$ нг/мл (ОШ 5,75; 95% ДИ 1,69-19,52).

Анализ времени до наступления неблагоприятных событий

Кривые, полученные при анализе времени до наступления неблагоприятных событий или кривые выживаемости Каплана-Майера для уровней NT-про МНП и сБСЖК, определенных через 2 недели после включения в исследование, представлены на рисунках 12, 13. Неблагоприятные события происходили достоверно раньше в группах больных с повышенным уровнем NT-про МНП и сБСЖК через 2 недели. Расхождение кривых начиналось с первых недель наблюдения, и достоверная разница между группами больных по частоте развития неблагоприятных событий сохранялась к концу года ($p=0,0049$ и $0,039$ соответственно).

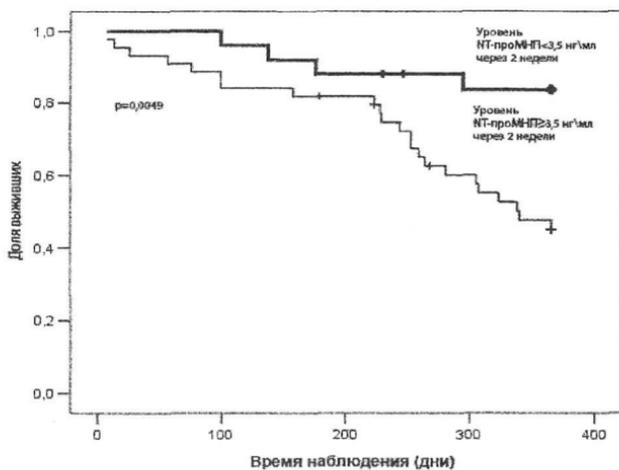


Рисунок 12. Кривые выживаемости Каплана-Майера для NT-проМНП через 2 недели.

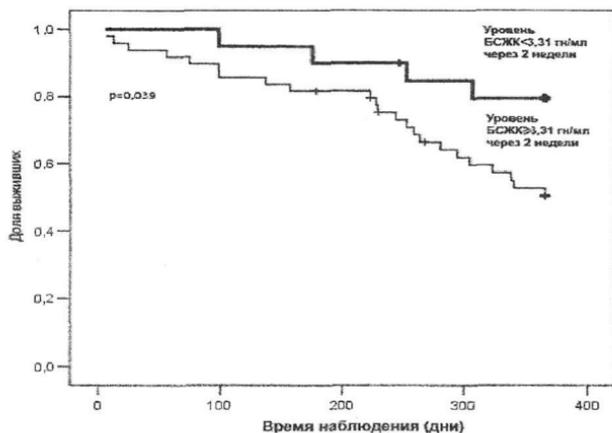


Рисунок 13. Кривые выживаемости Каплана-Майера для сБЖК через 2 недели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

I. БОЛЬНЫЕ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ/ТРЕПЕТАНИЕМ ПРЕДСЕРДИЙ, ЛЕЧЕННЫЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ КАРДИОВЕРСИЕЙ

В обследованной группе пациентов, с «неосложненными пароксизмами» фибрилляции и трепетания предсердий (не включались больные с ангинозными и любыми другими болями в грудной клетке течения суток, предшествовавших госпитализации) уже исходно, до проведения электрической кардиоверсии, у значительной доли больных (63,5%) отмечалось повышение сБЖК выше верхней границы нормы, а у части больных это повышение достигало уровня диагностического для некроза миокарда. Причина этого повышения остается неясной. Не было выявлено достоверной связи

между исходным уровнем сБСЖК, полом и возрастом пациента, продолжительностью аритмии, размерами полостей сердца, уровнем креатинина, частотой сердечных сокращений и артериальным давлением, а также другими учитываемыми факторами. При анализе ишемических изменений на исходной ЭКГ не было выявлено достоверных различий по уровню сБСЖК в группах больных с депрессиями сегмента ST, отрицательным зубцом Т, патологическим зубцом Q и без них.

Возможно, что причиной повышения сБСЖК является сама аритмия. Есть отдельные сообщения о том, что уровень сБСЖК повышается не только у больных с острыми коронарными синдромами, но также при пароксизмах мерцательной аритмии и наджелудочковой тахикардии [Taceda S, 2003].

После электрической кардиоверсии отмечалось достоверное повышение уровня сБСЖК. Пятьдесят четыре человека (85,7%) после ЭИТ имели хотя бы однократное повышение сБСЖК выше ВГН, а у 22 пациентов (34,9%) это повышение превысило 2 ВГН, что является диагностическим в отношении инфаркта миокарда. Это повышение было связано с суммарной энергией разряда, полученной больным и количеством, нанесенных электрических разрядов.

Чтобы выяснить, является ли повышение сБСЖК до ЭИТ следствием некроза кардиомиоцитов, мы сравнили динамику его изменения в крови с изменением уровня тропонина I (на настоящий момент сердечные тропонины Т и I остаются эталоном диагностики некроза миокарда, поскольку они не содержатся в скелетной мускулатуре).

В исследованиях, где изучался уровень сердечных тропонинов Т и I после ЭИТ, было показано отсутствие повышения тропонина Т после электрической кардиоверсии и отсутствие повышения или незначительное исходное (до электрической кардиоверсии) повышение тропонина I (по данным разных авторов) [Dos Santos E 2006, Lund M 2000, E Bonnefoy 1997]. На основании этих исследований было рекомендовано использовать для диагностики ИМ после ЭИТ сердечные тропонины Т и I.

В обследованной нами группе больных медианы значений тропонина I до и после ЭИТ были также ниже ВГН, и не отмечалось достоверного их повышения по сравнению с исходным уровнем, что позволяет с большой долей вероятности утверждать, что повышение сБСЖК не связано с повреждением миокарда. Только два пациента в группе имели высокий уровень тропонина I (и до и после ЭИТ), что может быть объяснено тяжелой сопутствующей сердечной патологией (рецидивирующая ТЭЛА и ДКМП – оба этих состояния могут приводить к повышению сердечных тропонинов), хотя при включении этих больных в исследование не отмечалось декомпенсации их состояния.

Источником повышения сБСЖК может являться скелетная мускулатура (небольшие количества сБСЖК содержатся в скелетных мышцах), которая как было показано в исследованиях, проводившихся ранее, может повреждаться при ЭИТ электрическим разрядом. В литературе есть данные о повышении КФК, МВ КФК и миоглобина после ЭИТ, зависящие от суммарной энергии разряда, полученной больным. Такое повышение в крови белков скелетной мускулатуры после электрической кардиоверсии, может быть, также связано с сильным произвольным мышечным сокращением, возникающим сразу после нанесения электрического разряда.

II БОЛЬНЫЕ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫЕ ИЗ-ЗА УХУДШЕНИЯ СН

В обследованной группе больных с декомпенсированной СН была предпринята попытка оценить изменение уровня сБСЖК при тяжелой СН и его прогностическое значение в отношении развития смерти, а также сопоставить его с двумя наиболее часто используемыми для оценки степени тяжести СН и прогноза маркерами Тn I и NT-проМНП.

Большая часть больных при включении в исследование имела тяжелую СН, что подтверждается не только данными анамнеза и физикального обследования (у 72,5 % больных СН соответствовала IV ФК по NYHA), но и результатами биохимического и эхокардиографического обследования. Повышенный уровень NT-проМНП при включении в исследование был у 97% больных, ФВ \leq 30% имели 58% больных. Более половины всех больных (55,1%) имели исходно повышенный уровень сБСЖК, и он коррелиро-

вал с уровнем NT-проМНП. Уровень Тн I был повышен у 8,7% больных исходно, и не отмечалось его корреляции с уровнями других биомаркеров.

Через 2 недели лечения в стационаре отмечалось достоверное снижение уровня NT-проМНП, уровень сБСЖК также снижался, но это снижение не было статистически значимым. Однако сохранялась высоко достоверная положительная корреляция между уровнем сБСЖК и NT-проМНП ($r=0,58$, $p=0,0000001$).

Небольшое повышение БСЖК наблюдалось более чем у половины (у 55%) больных с ухудшением СН. Однако двукратное повышение биомаркера, которое принимается за критерий ИМ, в обследованной группе встречалось редко (в 10% случаев). Тн I повышался в 8,7% случаев. Таким образом, СН, хотя и сопровождается небольшим повышением БСЖК, не может служить серьезным препятствием применения маркера для диагностики ИМ.

Одновременное повышение Тн I и сБСЖК наблюдалось в единичных случаях, что, возможно, связано с разной природой повышения этих биомаркеров при СН. Тяжелая СН приводит к гипоперфузии всех тканей, в том числе, и скелетной мускулатуры. Вследствие этого может развиваться дегенерация мышечных волокон и их некроз. сБСЖК присутствует в скелетных мышцах в достаточном количестве, и повышение его при тяжелой СН может быть следствием некроза не только в миокарде, но и в мышцах.

Умершие больные были достоверно старше, у них чаще встречался в анамнезе ИМ, что указывает на ишемическую природу СН. В этой группе больные чаще принимали нитраты, что, возможно, связано с более тяжелым течением ишемической болезни сердца.

Умершие и выжившие больные достоверно не различались по уровню ФВ и размерам полостей сердца. Это связано, по-видимому, с тем, что большинство больных имели низкую ФВ, и группа была достаточно однородной. В группе умерших больных достоверно чаще выявлялись на ЭХО-КГ признаки стеноза аортального клапана, который относится к известным факторам неблагоприятного прогноза при СН. Среди причин, вызывающих СН, пороки сердца занимают третье место после ишемической болезни сердца (ИБС) и АГ, и хотя в последние годы по данным эпидемиологических исследований происходит уменьшение доли пороков в этиологии СН (7-10%) за счет возрастания ИБС (54-68%), происходит это, в основном, за счет снижения количества ревматических пороков [Murray J J Mc 2000]. Доля пороков атеросклеротического генеза (преимущественно стеноза аортального клапана) возрастает особенно в группе пожилого и старческого возраста. По данным проспективного когортного исследования у пожилых людей Helsinki Ageing Study, в которое было включено 552 человека в возрасте от 75 до 86 лет, признаки умеренного стеноза АК наблюдались у 40%, тяжелого стеноза – у 13%, критического стеноза – у 2%, [Lindroos M 1993]. В обследованной группе больных, явившейся материалом настоящего исследования, доля больных с эхокардиографическими признаками стеноза аорты была высокой и составила 24,6%. Возможно это связано также и с тем, что клапанный стеноз устья аорты на ранних этапах работы диагностировался только на основании уменьшения раскрытия аортального клапана при наличии изменений его створок. Доплеровское исследование на этом этапе было не доступно. Такая диагностика клапанного стеноза устья аорты не точна, так как снижение раскрытия створок аортального клапана часто обусловлено не стенозом, а низкой фракцией левого желудочка. Поэтому, вероятно, что сильная предсказуемая способность этого признака, в действительности объединяет в себе прогностическое значение трех признаков - собственно клапанный стеноз, атеросклероз клапана аорты, и низкую ФВ.

В группе умерших больных был достоверно более низкий уровень гемоглобина, что также является известным предиктором неблагоприятного прогноза при СН.

В связи с тем, что группа больных была довольно однородна (у большинства был повышен уровень сБСЖК и Тн I), для выявления дискриминационных уровней исследуемых биомаркеров, которые с максимальной чувствительностью и специфичностью были бы связаны с развитием смерти, были использованы характеристические кривые

Однако такие уровни были выделены только для сБСЖК и NT-проМНП через 2 недели, и они были предикторами смерти при проведении однофакторного регрессионного анализа. Причиной этого может быть то, что повышенный уровень сБСЖК и NT-проМНП перед выпиской сохранялся у более тяжелых больных, у которых, несмотря на проведенное лечение, не удалось достичь компенсации СН, и которые в связи с этим имели худший прогноз. В литературе в последние годы появляется все больше данных о том, что именно уровни маркеров, измеренные перед выпиской больного из стационара, а также динамика маркеров во время лечения сильнее связаны с развитием неблагоприятных событий по сравнению с исходным уровнем [Ferreira S 2007].

Независимыми предикторами смерти по данным многофакторного пошагового регрессионного анализа, в который были включены все факторы, отобранные при однофакторном анализе: возраст, ИМ и сахарный диабет в анамнезе, регулярный прием нитратов, стеноз аортального клапана, периферические отеки при поступлении и уровни сБСЖК и NT-проМНП через 2 недели, отобранные с помощью характеристических кривых, были стеноз аортального клапана и уровень NT-проМНП $\geq 3,5$ нг/мл через 2 недели. Таким образом, прогностическая ценность сБСЖК оказалась меньше по сравнению с NT-проМНП - классическим маркером СН.

ВЫВОДЫ

- 1 У значительной части больных (17,4%) с фибрилляцией/трепетанием предсердий без острого коронарного синдрома до проведения электрической кардиоверсии содержание сБСЖК в крови превышало уровень, используемый для выявления некроза миокарда (выше 2-х ВГН). Это может приводить к ложноположительным результатам при использовании сБСЖК для диагностики ИМ при фибрилляции или трепетании предсердий. Причина повышения сБСЖК остается неясной, не было выявлено связи ни с одним из учитываемых факторов.
- 2 Электрическая кардиоверсия вызывает достоверное повышение уровня сБСЖК, и это повышение связано с суммарной энергией разряда, полученной в ходе электрической кардиоверсии.
- 3 Так как уровень сердечного тропонина I после электрической кардиоверсии не повышался, источником повышения сБСЖК после электрической кардиоверсии очевидно являлся не миокард, а другая ткань, содержащая сБСЖК и повреждаемая при электрической кардиоверсии – вероятно все скелетная мускулатура.
- 4 Преходящие смещения сегмента ST вверх, которые наблюдались у 27,0% больных сразу после проведения электрической кардиоверсии, по-видимому, не связаны с некрозом миокарда, так как не сопровождалась повышением ни уровня сБСЖК, ни Tn I.
- 5 У 10% больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью без клинических признаков острого коронарного синдрома уровень сБСЖК в крови при госпитализации превышал 2 ВГН (диагностический уровень для ИМ), это сопоставимо с частотой обнаружения повышенного исходного уровня Tn I (8,7%).
- 6 Достоверного изменения уровня сБСЖК за 2 недели пребывания в стационаре не отмечалось.
- 7 Исходный уровень сБСЖК не был предиктором смерти в ближайшие 6-12 месяцев.
- 8 Уровень сБСЖК, определенный через 2 недели госпитализации, был достоверно связан со смертью, но как предиктор уступал одновременно измеренному NT-проМНП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Использование сБСЖК для диагностики ИМ у больных с фибрилляцией или трепетанием предсердий и/или леченных электрической кардиоверсией не целесообразно, поскольку высока вероятность ложноположительных результатов

Ухудшение сердечной недостаточности у больных не может являться серьезным препятствием для использования сБСЖК с целью диагностики ИМ, поскольку повышение его при СН выше уровня диагностического для некроза миокарда наблюдалось не часто (в 10% случаев) и было сопоставимо с частотой повышения тропонина I (повышался в 8,7% случаев)

Для выделения группы больных с высоким риском смерти в течение ближайших 6-12 месяцев у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью может быть рекомендовано определение уровня NT-проМНП перед выпиской из стационара Предлагаемый разделительный уровень – 3,5 нг/мл

Использование уровня сБСЖК для оценки прогноза в течение года у больных с ухудшением СН не целесообразно, поскольку сБСЖК как предиктор уступал NT-проМНП

Материалы диссертации изложены

- 1 Мазовец О Л , Катруха А Г , Трифонов И Р , Березникова А В , Деев А Д , Грацианский Н А Уровни белка, связывающего жирные кислоты, до и после электрической кардиоверсии у больных с мерцательной аритмией и трепетанием предсердий без острого коронарного синдрома «Кардиология» 2006, 3 43–48
- 2 Мазовец О Л Изменения уровня БСЖК в крови больных с пароксизмальными аритмиями без острого коронарного синдрома после ЭИТ Тезисы научной конференции ФГУ РКНПК Росздрава и Всероссийской конференции молодых ученых-кардиологов Москва, 1-2 июня 2005, стр32, №5 13
- 3 , Mazovets OL, Trifonov IR, Katrukha AG, Bereznikova AV, Deev AD, Gratsiansky NA Heart fatty acid binding protein is elevated in patient with atrial fibrillation/flutter without acute coronary syndrome and further increases after direct current cardioversion European Heart Journal 2005, Vol 26 (abstract supplement) 735
- 4 Trifonov IR, Mazovets OL, Katrukha AG, Bereznikova AV, Medvedeva MV, Deev AD, Gratsiansky NA Heart fatty acid binding protein in patients hospitalized because of worsening heart failure Relation to prognosis of death (abstract P2602) Abstracts of the Congress of the European Society of Cardiology 2007
- 5 Мазовец О Л , Трифонов И Р , Катруха А Г , Березникова А В , Медведева М В , Деев А Д , Грацианский Н А Прогностическое значение сердечного белка, связывающего жирные кислоты у больных, госпитализированных из-за ухудшения сердечной недостаточности Тезисы II конгресса общества специалистов по сердечной недостаточности Москва, 5-7 декабря 2007, стр 73
- 6 Трифонов И Р , Мазовец О Л , Медведева М В , Деев А Д , Катруха А Г , Грацианский Н А У больных, госпитализированных из-за сердечной недостаточности, с риском смерти в последующие 6-12 месяцев связан уровень NT- проМНП перед выпиской, а не при поступлении Тезисы II конгресса общества специалистов по сердечной недостаточности Москва, 5-7 декабря 2007, стр 74
- 7 Мазовец О Л , Трифонов И Р , Катруха А Г , Березникова А В , Медведева М В , Деев А Д , Грацианский Н А Прогностическое значение белка, связывающего жирные кислоты, у госпитализированных из-за ухудшения сердечной недостаточности больных Результаты 6—12-месячного наблюдения Кардиология 2008, №1, стр 24-29

Подписано в печать 11 03 2008 г
Печать трафаретная

Заказ № 151
Тираж 100 экз

Типография «11-й ФОРМАТ»
ИНН 7726330900
115230, Москва, Варшавское ш , 36
(495) 975-78-56, (499) 788-78-56
www.autoreferat.ru