

C-реактивный белок в оценке эффективности тромболитической терапии у больных острым инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST

Л. В. Кремнева, Т. Д. Журавлева, Г. А. Струихин
Филиал ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН
Тюменский кардиологический центр

Резюме

Цель исследования. Изучить значение динамики нарастания C-реактивного белка (СРБ) для диагностики реперфузии у больных острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемами сегмента ST, получающих тромболитическую терапию (ТЛТ).

Материал и методы. В исследование включено 50 больных (39 мужчин и 11 женщин), госпитализированных в первые 3 часа от начала ИМ. Всем больным проведена ТЛТ стрептокиназой (1.5 млн МЕ) или альтеплазой (100 мг). Регистрировали ЭКГ в 12-ти отведениях исходно и через 90 минут после окончания ТЛТ. Уровень СРБ определяли исходно, на 1, 3 и 10-14 сутки ИМ иммунотурбидиметрическим методом. О степени восстановления коронарного кровотока судили по динамике суммарного снижения исходно повышенного сегмента ST на ЭКГ.

Результаты. У больных ИМ с подъемами сегмента ST, госпитализированных в первые 3 часа от начала симптомов, и ЭКГ-критериями эффективной ТЛТ в сравнении с пациентами без ЭКГ-признаков реперфузии регистрируются более низкие значения СРБ исходно, на 3 и 10-14 сутки заболевания. У больных с ЭКГ-критериями неэффективной ТЛТ степень нарастания СРБ на 3 сутки ИМ в сравнении с исходными значениями более выражена, чем у пациентов с ЭКГ-признаками полной реперфузии.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, C-реактивный белок, стрептокиназа, альтеплаза.

Острый инфаркт миокарда (ИМ) и связанные с ним осложнения остаются основной причиной смертности населения в экономически развитых странах. Патогенетически обоснованный метод лечения ИМ с подъемами сегмента ST, снижающий частоту его осложнений и госпитальную смертность, — восстановление кровотока в окклюзированной коронарной артерии с помощью тромболитических средств [1]. В связи с широким использованием тромболитических средств возникла необходимость разработки методов доступной и, по-возможности, неинвазивной оценки степени восстановления кровотока в окклюзированной коронарной арте-

рии. Согласно результатам крупномасштабных исследований (INJECT, GISSI-2, GUSTO-I, GUSTO-III) [2, 3, 4, 5], надежным маркером реперфузии миокарда является динамика сегмента ST на ЭКГ. С целью оценки степени восстановления коронарного кровотока при тромболитической терапии (ТЛТ), а также прогноза заболевания у больных ИМ широко используются маркеры миокардиального некроза — миоглобин, МВ-фракция креатинкиназы (МВ-КК), тропонины Т и I [6, 7]. Хорошо известно неблагоприятное прогностическое значение повышенного уровня C-реактивного белка (СРБ) у больных ИМ [8, 9]. Показано также, что высокая активность воспаления в острейший период ИМ ассоциируется с резистентностью к ТЛТ [10, 11]. Однако возможность использования динамики СРБ для оценки степени восстановления коронарного кровотока при ТЛТ у больных ИМ остается практически не изученной.

Целью настоящего исследования являлось изучение значения исходного уровня и динамики нарастания СРБ для диагностики реперфузии у больных ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ, получающих ТЛТ.

Л. В. Кремнева — д. м. н., старший научный сотрудник отделения неотложной кардиологии филиала ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН Тюменский кардиологический центр;

Т. Д. Журавлева — к. б. н., старший научный сотрудник отделения неотложной кардиологии филиала ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН Тюменский кардиологический центр;

Г. А. Струихин — врач отделения неотложной кардиологии филиала ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН Тюменский кардиологический центр.

Материал и методы

В исследование включали больных ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ, не имевших противопоказаний к ТЛТ. Тромболитические средства назначали с учетом показаний и противопоказаний рабочей группы по лечению ИМ Европейского общества кардиологов [12]. В соответствии с указанными рекомендациями, критериями включения больных в исследование были: клинические симптомы ИМ, сопровождающиеся подъемами сегмента ST на ЭКГ (по крайней мере в двух последовательных отведениях) на 1 мм и более в стандартных и 2 и более мм в грудных отведениях, либо вновь появившаяся полная блокада левой ножки пучка Гиса, длительность от начала заболевания — не более 12 часов. Критериями исключения из исследования являлись противопоказания к ТЛТ, сопутствующие остро воспалительные и обострения хронических воспалительных заболеваний, патологии крови, тяжелые заболевания легких, почек, печени. Для оценки эффективности ТЛТ регистрировали ЭКГ в 12 отведениях исходно и через 90 минут после введения тромболитических средств. Динамику сегмента ST оценивали по степени его суммарного смещения («разрешения»): при нижних ИМ в отведениях II, III, AVF (V_{5-6}), при передних ИМ — в отведениях I, AVL, V_{1-6} . Суммарное снижение $ST \geq 70\%$ расценивали как признак наибольшей вероятности полного восстановления коронарного кровотока, снижение ST в пределах 30-70% — как признак частичного восстановления кровотока, увеличение подъема ST, либо снижение его менее 30% в сравнении с исходным уровнем — как отсутствие эффекта ТЛТ [2, 13].

В исследование включено 50 больных (39 мужчин и 11 женщин) ИМ в возрасте от 32 до 80 лет ($57,9 \pm 11,5$ года), госпитализированных в первые 3 часа от начала заболевания. ИМ диагностировали по традиционным критериям. Передний ИМ был у 32, нижний — у 18 лиц. ИМ как первое проявление ИБС имелся у 42 больных, у остальных длительность ИБС составила $6,4 \pm 2,3$ года. Средний срок от начала более в грудной клетке до введения тромболитических средств составил $1,7 \pm 0,6$ часа. Ко времени включения в исследование признаки СН в рамках Killip I имели место у 39 больных, Killip II-4, Killip III-2 и Killip IV-5 человек. Сопутствующая артериальная гипертония зарегистрирована у 33(66%), сахарный диабет — у 6(12%), дислипидемия — у 12(24%) лиц. Курили 10(20%) больных.

ТЛТ проведена всем пациентам, в 34 случаях использована стрептокиназа («Белмедпрепараты», Беларусь) по 1,5 млн МЕ внутривенно в течение 30-60 минут, 16 больным

вводили тканевой активатор плазминогена («актилизе», Boehringer Ingelheim, Германия) по 100 мг внутривенно в течение 90 минут. Ко времени включения в исследование 39(78%) больных получили лечение дезагрегантами (аспирин в дозе 100 мг — 39 больных, аспирином в дозе 100 мг в сочетании с клопидогрелом в дозе 75 мг — 11 пациентов), начато внутривенное введение бета-блокаторов (эсмолол гидрохлорид, «Baxter AG», Швейцария, в дозе 2500 мг в течение 10-12 часов) у 38(76%) больных, по показаниям проводилось внутривенное введение нитроглицерина, диуретиков и других средств.

За период госпитального наблюдения зарегистрированы следующие осложнения ИМ: в острейший период заболевания полная атрио-вентрикулярная блокада наблюдалась у 2(4%), фибрилляция желудочков — у 3(6%) лиц, рецидив на 12 сутки заболевания имел место у 1(2%) пациента, формирующаяся аневризма левого желудочка к периоду выписки из стационара выявлена у 1 больного. Ни у одного из пациентов за время наблюдения не зарегистрировано нарастания признаков сердечной недостаточности.

Пробы крови для определения уровня СРБ забирали исходно, до начала активной медикаментозной терапии, на 1, 3 сутки ИМ и к периоду выписки из стационара (10-14 сутки). Уровень СРБ определяли высоко чувствительным иммунотурбидиметрическим методом с помощью наборов фирмы «BioSystems» (Испания). Результат выражали в мг/л.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программы SPSS.

Результаты представлены как $M \pm SD$. Для оценки достоверности различий между группами использовали критерий Стьюдента (в случаях нормального распределения), либо Манна-Уитни. Изменения переменных в динамике оценивали с использованием критерия Вилкоксона. Достоверными считали различия при двухстороннем уровне значимости $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Исходный уровень СРБ у больных ИМ с подъемами сегмента ST и длительностью заболевания до 3-х часов ($1,7 \pm 0,6$ часа) составил $4,2 \pm 3,43$ мг/л. При этом значения СРБ у пациентов с давностью симптомов до 1 часа были существенно ниже — $3,6 \pm 3,21$ мг/л, чем в группе больных, госпитализированных на протяжении 2 и 3 часа от начала ИМ — $8,6 \pm 5,79$ мг/л ($P = 0,048$). Выявлены также достоверные отличия ($P = 0,032$) в уровне СРБ между группами больных с передним ($5,9 \pm 5,69$ мг/л) и нижним ($3,5 \pm 3,11$ мг/л) ИМ, что, вероятно, связа-

но с большей площадью поражения сердца при передних ИМ.

Динамика уровня СРБ в госпитальный период заболевания у больных ИМ с подъемами сегмента ST представлена на рисунке.

Согласно данным, представленным на рисунке, у больных ИМ с подъемами сегмента ST происходило нарастание уровня СРБ к окончанию 1-ых суток и на третьи сутки заболевания в сравнении с исходным ($P=0,03$ и $P=0,04$ соответственно). Ко времени выписки из стационара (10-14 сутки ИМ) его уровень несколько снижался, однако не достигал исходных значений. Итак, результаты исследования свидетельствуют о постепенном нарастании уровня СРБ к третьим суткам ИМ в сравнении с исходными значениями и его снижении к 10-14 дню заболевания.

Представленная динамика уровня СРБ отражает активность воспалительного процесса у больных ИМ с подъемами сегмента ST. Считают, что воспаление при ИМ развивается в ответ на повреждение тканей сердца, а основной очаг воспаления — участок некротизированного миокарда. Согласно данным патоморфологических исследований, процессы некробиоза в миокарде завершаются к 3-5 суткам ИМ, в этот же период содержание нейтрофилов (клеток «острой фазы воспаления») в зоне миокардиального воспалительного инфильтрата резко уменьшается и нарастает количество макрофагов, лимфоцитов и фибробластов (клеток «хронической фазы воспаления»), участвующих в формировании грануляционной ткани в зоне инфаркта [14, 15]. Следовательно, выявленная нами динамика уровня СРБ у боль-

ных ИМ соответствует результатам патоморфологических исследований, свидетельствующих о смене фазы остро воспалительных изменений в зоне инфаркта фазой формирования грануляционной ткани.

В соответствии с выше представленными критериями оценки степени реперфузии после ТЛТ, основанными на динамике сегмента ST, пациенты были разделены на 3 группы: с полным восстановлением коронарного кровотока (группа 1), неполной реперфузией (группа 2) и отсутствием эффекта от ТЛТ (группа 3). При этом тромболитизис был эффективным у 15, неэффективным — у 15 больных, неполное восстановление коронарного кровотока имелось у 20 пациентов. Между группами больных с ЭКГ-критериями эффективной и неэффективной ТЛТ достоверных различий по количеству пациентов с передним и нижним ИМ не было. Так, в группе 1 больных с передним ИМ было 7(46,7%), в группе 3 — 8(53,3%) — $P<0,05$; в группе 1 число пациентов с нижним ИМ составило 4(26,7%), в группе 3 — 6(40%) — $P<0,05$. Средний срок от начала болей в грудной клетке до введения тромболитических средств в группах больных с ЭКГ-критериями эффективного ($1,1\pm 0,36$ часа) и неэффективного тромболитизиса ($1,9\pm 1,24$ часа) также достоверно не различался ($P=0,06$).

Динамика уровня СРБ у больных ИМ с подъемами сегмента ST в зависимости от степени снижения («разрешения») сегмента ST после ТЛТ, представлена в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что исходные значения СРБ у больных 3-х групп были различны. Наиболее низкие значения СРБ зарегистриро-

Таблица 1. Динамика уровня СРБ у больных ИМ с подъемами сегмента ST в зависимости от степени снижения ST к 90 минутам после окончания ТЛТ

Срок заболевания	Уровень СРБ (мг/л) в зависимости от степени снижения сегмента ST		
	снижение ST $\geq 70\%$ группа 1 (n=15)	снижение ST от 30 до 70%, группа 2 (n=20)	снижение ST $< 30\%$ группа 3 (n=15)
Исходно	2,7 \pm 2,17	5,0 \pm 3,60**	5,9 \pm 5,58 [†]
3 сутки	6,6 \pm 3,81*	14,1 \pm 9,67	17,6 \pm 13,05** [†]
10-14 сутки	4,0 \pm 3,0*	7,9 \pm 7,29**	10,2 \pm 7,84 [†]

Примечание. * — $P<0,05$ по отношению к исходному уровню СРБ при сравнении данных в одной группе;

** — $P<0,05$ в уровне СРБ между 1 и 2 группами больных в аналогичные сроки заболевания;

† — $P<0,05$ в уровне СРБ между 1 и 3 группами больных в аналогичные сроки заболевания.

Таблица 2. Степень нарастания СРБ в зависимости от выраженности снижения сегмента ST к 90 минутам после окончания ТЛТ у больных ИМ с подъемами сегмента ST

Выраженность снижения сегмента ST после ТЛТ	Отношение уровня СРБ на 3 сутки ИМ к исходному (медиана \pm SD и интерквартильный размах)
$\geq 70\%$	2,4 \pm 1,28(2,21-3,28)
30-70%	2,6 \pm 1,84(2,40-3,78)
$< 30\%$	2,9 \pm 1,64(2,12-4,82)

ваны у пациентов с ЭКГ-признаками полного восстановления коронарного кровотока, наиболее высокие — при отсутствии восстановления кровотока ($P < 0,032$), для больных с неполной реперфузией были характерны промежуточные значения СРБ ($P < 0,042$ между 2 и 1 группами).

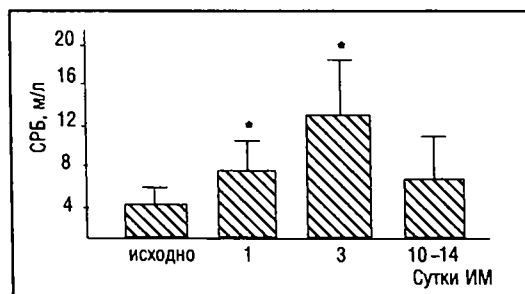
Аналогичные данные получены в исследовании Н. V. Baggon et al., 2000 [10], в котором показано, что высокая активность воспаления при ИМ соотносится с резистентностью к ТЛТ. Было показано, что высокий уровень СРБ способствует образованию тромба и его стабильности. Среди причин тромботической активности СРБ указывают на возможное активирующее влияние данного маркера воспаления на систему комплемента и продукцию тканевого фактора в моноцитах [16]. Кроме того, повышенным значениям СРБ, как правило, соответствуют увеличенные концентрации в крови цитокинов — IL-6 и IL-8, последние, как известно, способны индуцировать экспрессию тканевого фактора [11].

Как следует из табл. 1, динамика СРБ была аналогичной во всех анализируемых группах больных: наблюдалось нарастание СРБ к третьему дню ИМ и снижение к 10-14 суткам заболевания. Однако степень нарастания СРБ в отдельных группах больных различалась. С целью оценки степени нарастания СРБ в отдельных группах больных нами были рассчитаны коэффициенты, отражающие отношение уровня СРБ на 3 сутки ИМ к исходному. Результаты представлены в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что степень нарастания СРБ у больных ИМ с подъемами сегмента ST была более выраженной в группе больных с ЭКГ-признаками неэффективной ТЛТ и наименьшей — при полном восстановлении коронарного кровотока. Согласно полученным результатам, нарастание уровня СРБ в 2,9 и более раз к третьим суткам ИМ в сравнении с исходными значениями ассоциируется с большей вероятностью ЭКГ-критериев отсутствия эффекта от ТЛТ, а нарастание СРБ в 2,4 раза и менее — с большей вероятностью ЭКГ-признаков эффективной ТЛТ. Представленные в табл. 2 коэффициенты нарастания уровней СРБ были свойственны для указанных групп больных в целом. Однако следует отметить тот факт, что величины интерквартильного размаха у больных с разной эффективностью ТЛТ существенно не различались, что свидетельствует о значительных индивидуальных колебаниях степени нарастания СРБ у отдельных больных ИМ после проведения ТЛТ.

Из табл. 1 также следует, что уровень СРБ на 3 сутки от начала ИМ как в группе больных с ЭКГ-признаками неполной реперфузии

Рисунок Динамика уровня СРБ в госпитальный период заболевания у больных ИМ с подъемами сегмента ST



Примечание. * — $p < 0,05$ между значениями СРБ на 1, 3 сутки ИМ в сравнение с исходны.

(2 группа), так и с неэффективной ТЛТ (3 группа) был выше, чем у пациентов с восстановленным коронарным кровотоком (1 группа); $P = 0,064$ и $0,029$ соответственно. Аналогичную закономерность наблюдали и на 10-14 сутки от начала ИМ: средние значения СРБ были достоверно выше в группах больных с ЭКГ-критериями отсутствия реперфузии и неполной реперфузией после ТЛТ в сравнении с уровнем СРБ у больных с эффективным тромболизисом ($P = 0,026$ и $0,038$ соответственно).

Итак, исходный уровень СРБ и его значения на 3 и 10-14 дни ИМ были выше у больных ИМ с ЭКГ-критериями неполной реперфузии и особенно при отсутствии реперфузии миокарда после ТЛТ в сравнении с группой пациентов, имевших ЭКГ-признаки полного восстановления коронарного кровотока.

Хорошо известно, что восстановление коронарного кровотока в результате ТЛТ ассоциируется с меньшей зоной некротизированного миокарда [17]. Уровень СРБ отражает активность воспалительного процесса, которая у больных ИМ с подъемами сегмента ST соотносится с величиной поврежденного миокарда. С учетом представленных данных становится понятным выявленный в нашем исследовании факт о более высоких значениях СРБ на 3 и 10-14 сутки заболевания в группах больных с отсутствием ЭКГ-признаков реперфузии и неполной реперфузией миокарда в сравнении с пациентами, у которых наблюдалось полное восстановление коронарного кровотока после ТЛТ. Можно предполагать, что величина поврежденного миокарда в группах больных ИМ с отсутствием реперфузии и неполной реперфузией после ТЛТ была больше в сравнении с теми пациентами, у которых тромболизис был эффективным и большей величине поврежденного миокарда соответствовали более высокие значения СРБ в указанных группах больных.

Заключение

Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о том, что динамика нарастания СРБ к 3 суткам заболевания в сравнении с исходным уровнем у больных ИМ с подъемом сегмента ST соотносится с эффективностью ТЛТ. У пациентов с ЭКГ-критериями неэффективной ТЛТ степень нарастания СРБ более выражена, чем у лиц с ЭКГ-признаками полной реперфузии.

У больных с ЭКГ-признаками неполной реперфузии и отсутствием реперфузии миокарда после ТЛТ значения СРБ на 3 и 10-14 дни ИМ с подъемами сегмента ST существенно выше в сравнении с уровнем СРБ в указанные сроки заболевания в группе пациентов с ЭКГ-критериями эффективного тромболитика, что, вероятно, связано с большей величиной поврежденного миокарда у больных с неэффективной, либо мало эффективной ТЛТ.

Литература

1. Hasai B, Begar S, Wallentin L et al. A prospective survey of the characteristics, treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). Eur Heart J 2002; 15: 1190-2001.
2. Schroder B, Wegscheider K, Schroder K, Dissman B, Meyer-Sabellek W. Extent of early ST segment elevation resolution; a strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens: a substudy of the International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics (INJECT) Trial. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1657-1664.
3. Volpi A, de Vita C, Franzoni M.G. et al. Determinants of 6-months mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis: results of the GISSI-2 data base. Circulation 1994; 88: 416-429.
4. Klootwijk P., Langer A., Meij S. et al. Non-invasive prediction of reperfusion and coronary artery patency by continuous ST segment monitoring in GUSTO-I trial. Eur Heart J 1996; 17: 689-698.
5. The GUSTO Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO-III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. New Engl J Med 1997; 337: 1118-1123.
6. Apple F.S., Ricchiutti V., Voss E.M. et al. Expression of cardiac troponin T isoforms in skeletal muscle of renal disease patients will not cause false-positive serum results by the second generation cardiac troponin T assay. Eur Heart J 1998; 19: Suppl N: 30-33.
7. Wu A.H.B. Cardiac markers: from enzymes to proteins, diagnosis to prognosis, laboratory to bedside. Ann Clin Lab Sci 1999; 29: 18-23.
8. Pietila K., Harmoinen A., Poyhonen L. et al. Intravenous streptokinase treatment and serum C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. Br Heart J 1987; 58: 225-229.
9. Anzai T., Yoshikawa T., Shiraki H. et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. Circulation 1997; 96: 778-784.
10. Barron H.V., Cannon C.P., Murphy S.A. et al. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy. Circulation 2000; 102: 2329-2334.
11. Neumann F.J., Ott I., Marx N. et al. Effect of human recombinant interleukin-6 and interleukin-8 on monocyte procoagulant activity. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 3399-3405.

Полный список литературы см. на сайте umj.ru

Карведилол в сравнении с метопрололом тартратом при систолической дисфункции левого желудочка, обусловленной инфарктом миокарда: оценка эффективности в зависимости от жизнеспособности миокарда

О. М. Рейтблат, Д. В. Теффенберг

Филиал Государственного учреждения Научно-исследовательского института кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук «Тюменский кардиологический центр». Отделение неотложной кардиологии.

Резюме

Объектом исследования были 84 больных с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) меньше 45% (в среднем $37,3 \pm 3,5\%$) на 3-7-е сутки инфаркта миокарда (ИМ). Пациенты были рандомизированы в группы лечения метопрололом тартратом ($n=51$) и карведилолом ($n=33$).

О. М. Рейтблат — врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии;
Д. В. Теффенберг — зав. радиоизотопной лабораторией.