

Челобанов Б.П., Афиногенова Г.Н., Велиев С.Н.

Применение теста «КардиоБСЖК» в клинической практике

Методические рекомендации



ООО Научно-производственное объединение «БИОТЕСТ»

Челобанов Б.П., Афиногорова Г.Н., Велиев С.Н.

**Применение теста «КардиоБСЖК»
в клинической практике**

Методические рекомендации

Новосибирск

2010

Челобанов Б.П., Афиногенова Г.Н., Велиев С.Н. Применение теста «КардиоБСЖК» в клинической практике: Методические рекомендации. / ООО Научно-производственное объединение «БИОТЕСТ», Новосибирск, 2010 г. 16 с.

Методические рекомендации предназначены для кардиологов, реаниматологов, терапевтов, анестезиологов и врачей других специальностей, персонала ЛПУ и бригад скорой медицинской помощи.

Современное состояние проблемы диагностики инфаркта миокарда

Сердечнососудистые заболевания (ССЗ) остаются главной причиной смертности в индустриально-развитых странах. Ключевыми проблемами ведения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) являются быстрый и точный диагноз, отбор больных на ранних этапах госпитализации, оценка степени риска, прогноз заболевания и назначение адекватной тактики лечения. Ранняя госпитализация больных приобретает все большую актуальность в связи с новыми возможностями тромболитической терапии, дающей лечебный эффект лишь в течение первых 4-6 ч от начала развивающегося инфаркта миокарда (ОИМ) [1, 2].

В этой связи особую актуальность для практической медицины приобретают вопросы ранней дифференциальной диагностики и лечения больных с подозрением на острый инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию, как основных проявлений ОКС.

Диагноз ОИМ, согласно рекомендациям ВОЗ, основывается на трех базисных постулатах: 1) клинической картине, 2) данных ЭКГ-исследований и 3) выявлении повышенной концентрации миокардиальных маркеров [3]. Диагноз острого ИМ считается достоверным в случае, если хотя бы два из трех названных диагностических критериев являются бесспорными и однозначно трактуемыми.

Характеристика кардиомаркера

При некрозе сердечной мышцы значительное количество белков поступает из кардиомиоцитов в кровообращение. Время выхода различных миокардиальных маркеров неодинаково и зависит от вида ИМ, а также от молекулярной массы белков и их форм состояния (связанный или свободный белок) [4, 5].

Сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК) — это низкомолекулярный белок, в большом количестве содержащийся в кардиомиоцитах. При некрозе клеток миокарда сБСЖК попадает в кровоток в первый час от начала болевого синдрома, тогда как тропонины — не ранее шести часов. Диагностически

значимое повышение уровня сБСЖК наблюдается уже через 1-2 часа. Достоинством сБСЖК, как раннего кардиомаркера, является его высокая кардиоспецифичность вследствие максимальной концентрации сБСЖК именно в ткани миокарда. В крови здоровых людей присутствует небольшое количество сБСЖК; верхняя граница нормы (ВГН) не превышает 6-8 нг/мл. В скелетной мускулатуре сБСЖК представлен в незначительном количестве [6, 7]. Уровень сБСЖК в крови достигает максимальных значений через 6 часов после повреждения миокарда и приближается к нормальному значению в конце первых суток (рис. 1). Количество сБСЖК в крови увеличивается пропорционально обширности и глубине зоны инфаркта и достигает уровня более 200-300 нг/мл [6, 7].

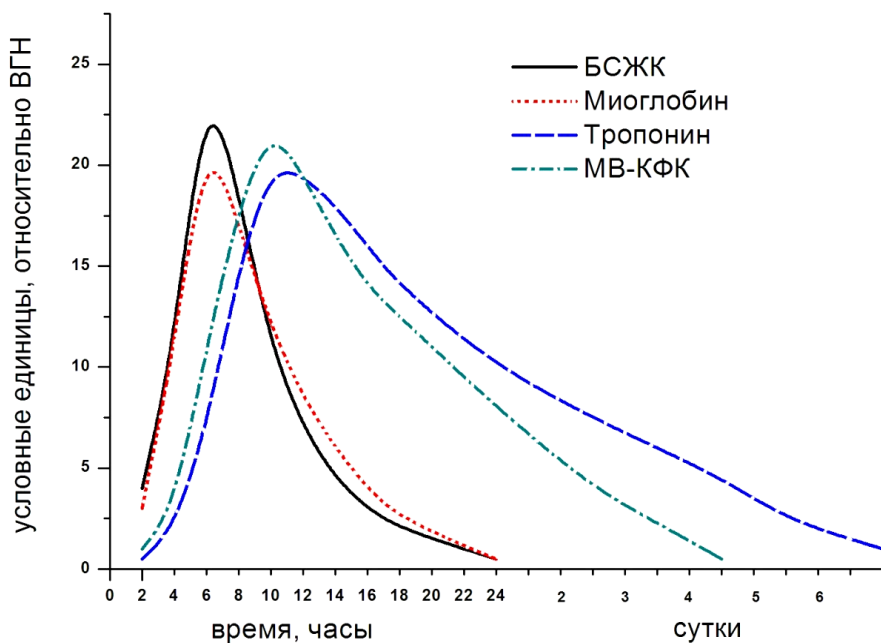


Рис. 1. Динамика повышения уровня белков-маркеров в периферийной крови от начала клинических проявлений [8].

Изменение уровня сБСЖК в крови во времени имеет большую ценность при дифференциальной диагностике ОКС. Тест-система «КардиоБСЖК» эффективна со второго часа от начала

развития инфаркта миокарда до 24 часов; после 24 часов информативность теста значительно снижается (таблица 2 и рис. 2).

Таблица 1. Сводные аналитические показатели кардиомаркеров.

Маркер	Чувствительность (%), временной интервал				Специфичность, (%)
	1-3 ч	3-6 ч	6-12 ч	12-24 ч	
Миоглобин*	64	94	98	90	60
Тропонин Т*	47	70	90	98	96
Тропонин I*	54	81	89	96	91
МВ-КФК*	44	49	92	97	92
сБСЖК**	89	91	99	95	93

* [9, 10];

** [11, 12, 13].

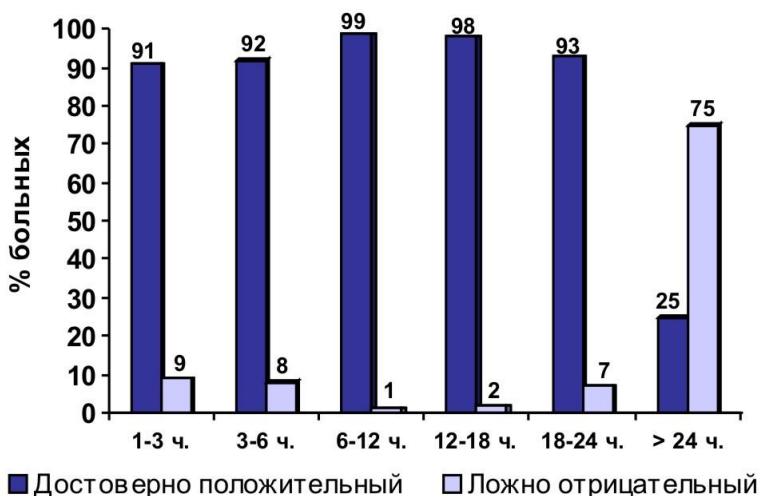


Рис. 2. Информативность результата теста «КардиоБСЖК» у больных инфарктом миокарда в зависимости от времени тестирования от начала болевого синдрома [14].

Интерпретация результатов теста «КардиоБСЖК» в различных клинических ситуациях

Динамика сБСЖК у больных с подъемами сегмента ST

Содержание сБСЖК в крови превышает диагностический уровень уже через 1-2 часа после начала болевого синдрома и достигает пикового значения через 5-7 часов. Диагностический уровень сБСЖК сохраняется до 24 часов (таблица 2), а в некоторых случаях (крупноочаговый ИМ) его уровень может оставаться повышенным до 72 часов от начала клинических проявлений заболевания [11, 13, 15].

Динамика сБСЖК у больных без подъема сегмента ST

Содержание сБСЖК в крови превышает диагностический уровень уже в первые 2 часа от начала болевого синдрома, максимальная концентрация отмечается через 4-6 часов, а через 18-24 часа содержание сБСЖК может уже не достигать диагностического уровня (таблица 2), но может несколько превышать нормальное значение.

Таблица 2. Аналитические характеристики теста «КардиоБСЖК» при диагностике ИМ. (Данные исследования, проведенного профессором Шульманом В.А. на 157 пациентах в клиниках г. Красноярска, 2009 г.).

	Чувствительность (%), временной интервал				Специфичность, (%)
	1-3 ч	3-6 ч	6-12 ч	12-24 ч	
Динамика сБСЖК у больных с подъемами сегмента ST	90	95	98	96	94
Динамика сБСЖК у больных без подъема сегмента ST	83	92	94	90	91

Повышение сБСЖК во временном интервале более 6 часов от начала боли при ИМ без подъема сегмента ST, является независимым предиктором неблагоприятного ближайшего прогноза (возобновление ишемии в стационаре) и неблагоприятного отдаленного прогноза заболевания (инфаркт миокарда в ближайший год с возможным летальным исходом) [11, 13, 15, 16].

Динамика сБСЖК у больных ИМ с зубцом Q и без зубца Q

Динамика сБСЖК у больных ИМ без зубца Q и с патологическим зубцом Q сходна. При ИМ без зубца Q уровень сБСЖК снижается до нормального значения через 18-24 часа от начала клинических проявлений, в то время как при ИМ с патологическим зубцом Q повышенный уровень сБСЖК может оставаться достаточно долго. Повышенный уровень сБСЖК при наличии патологического зубца Q можно выявить у 40% больных через 30-40 часов от начала болевого синдрома [7, 16].

По данным профессора Поликарпова Л.С. и др. при Q-инфаркте миокарда у всех 27 обследуемых тест был положительным, а при ОИМ без зубца Q — у 92,0±5,5% (25 из 27) [14].

Интерпретация положительного сигнала теста «Карди-оБСЖК» при исключении диагноза инфаркта миокарда

Причинами повышения сБСЖК могут являться как сердечно-сосудистые заболеваниями, так и заболеваниями не связанными с болезнью сердца.

Хотя сБСЖК в основном экспрессируется в кардиомиоцитах, он также в небольшом количестве вырабатывается и в скелетных мышцах. Поэтому сильное повреждение поперечно-полосатой мускулатуры может приводить к повышению уровня сердечного БСЖК [12, 17].

Таблица 3. Положительный результат теста у пациентов без диагноза инфаркт миокарда.

Заболевание	Встречаемость повышенного уровня сБСЖК, %	Причины
Нестабильная стенокардия	12	Некротические изменения в миокарде. Повреждение кардиомиоцитов, повышенный уровень сБСЖК в крови. Является предиктором неблагоприятного исхода [7, 18].
Мерцательная аритмия	18	Образование тромбов в предсердиях. Является предиктором неблагоприятного исхода [19].
Гипертонический криз	12	Некроз коронарных артерий, возникновение острой почечной недостаточности. Является предиктором неблагоприятного исхода [7, 14].
Воспалительные заболевания сердца (бактериальные, вирусные, аутоиммунные)	Иногда имеет место	Абсцесс миокарда. Некроз сосудов миокарда [7, 20].
ХСН	10	Минимальные повреждения миокарда. Ухудшение состояния — ишемическая кардиомиопатия [17, 21].
Электрическая дефибрилляция	85	Повреждение кардиомиоцитов [19].
Почечная недостаточность ХПН III-IV степени при клиренсе креатинина менее 29,2.	45	Устойчивое повышение фонового уровня сБСЖК в крови на фоне снижения клубочковой фильтрации [22].

Состав набора

Допускаются следующие варианты поставки продукции:

1. Десять индивидуальных упаковок, инструкция по применению.
2. Десять индивидуальных упаковок, десять одноразовых пипеток, десять наклеек в историю болезни, инструкция по применению.

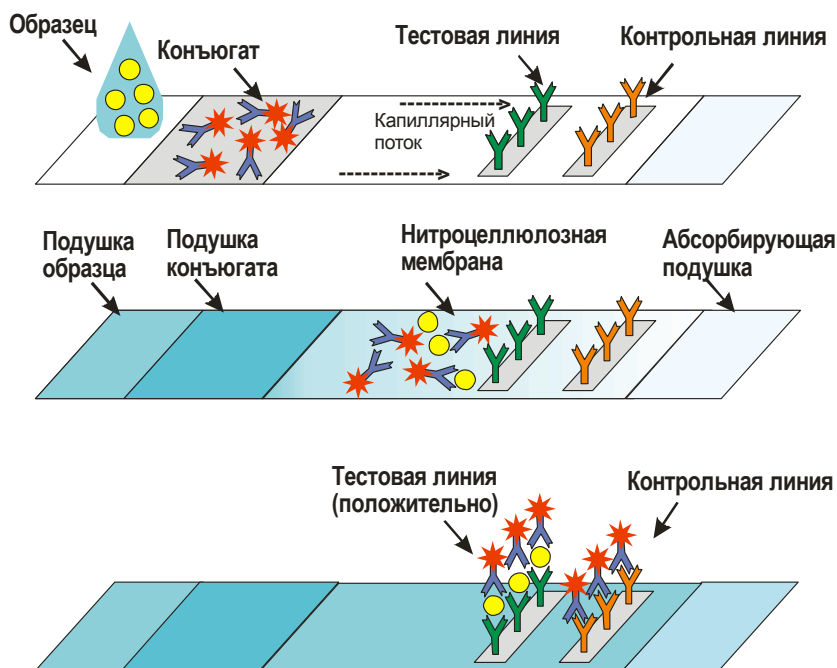


Индивидуальная упаковка набора состоит из иммунологической планшеты и осушителя, содержащего индикаторные гранулы синего цвета.



Принцип работы тест-набора «КардиоБСЖК»

Тест представляет собой индивидуальную диагностическую панель, состоящую из комбинации пористых материалов и биологических компонентов: фильтрационной подушки, подушки конъюгата, содержащей антитела к сБСЖК, конъюгированные с коллоидным золотом; нитроцеллюлозной мембраны с тестовой линией и контрольной линией с иммобилизованными антителами; абсорбирующей подушки.



Вносимый образец крови впитывается и проходит через фильтрационную подушку, при этом происходит отделение форменных элементов крови. Далее, образовавшаяся плазма, содержащая сБСЖК, движется по подушке конъюгата, где взаимодействует с конъюгатом первого антитела. В результате образуется окрашенный иммунный комплекс антиген-антитело. Образовавшийся окрашенный иммунный комплекс движется вдоль нитроцеллюлозной мембраны и взаимодействует с иммобилизованными на

тестовой линии вторыми антителами. В результате, при наличии сБСЖК в образце крови выше порогового значения, на тестовой линии формируется окрашенная розово-пурпурная полоска. Если образец содержит сБСЖК в концентрации ниже пороговой, то тестовая линия остается не окрашенной. Далее, не связавшийся на тестовой линии конъюгат мигрирует вдоль нитроцеллюлозной мембраны и взаимодействует с иммобилизованными на контрольной линии антителами. В результате появляется вторая окрашенная пурпурная полоска — контрольная линия, внутренний контроль теста, и если анализ проведен правильно, она проявится всегда, независимо от присутствия сБСЖК в образце крови.

Результаты определяются визуально в течение 20-30 минут. При положительном результате тестирования появляются две окрашенные линии — тестовая и контрольная. Интенсивность цвета контрольной и тестовой линий может быть различной. При отрицательном результате появляется только одна линия — контрольная. Если контрольная линия не проявилась, результаты теста считаются недействительными и тест необходимо повторить.

Методика постановки теста «КардиоБСЖК»

Набор прост в использовании. В качестве образца используется цельная венозная гепаринизированная кровь. Собранную цельную венозную кровь помещают в специальные пластиковые одноразовые пробирки, содержащие стандартную концентрацию гепарина, или приготавливают гепаринизированную кровь самостоятельно. Оптимальная концентрация гепарина: 0,15 мг или 15 МЕ гепарината натрия или лития (40-50 мкл) на 1 мл крови. Использование других антикоагулянтов не допускается. В экстренных случаях можно использовать цельную венозную кровь без добавления гепарина, а также капиллярную кровь, плазму или сыворотку. Образцы с присутствием коагуляции (наличие сгустков) не подходят для тестирования. Гепаринизированные образцы устойчивы в течение 6 часов при комнатной температуре.

После внесения образца крови (100-150 мкл) результат тестирования нужно интерпретировать в течение 20-25 минут; окончательный результат оценивается не позднее 30 минут с начала



тестирования. При высокой концентрации антигена (сБСЖК), положительный результат может появиться уже в первые минуты после нанесения образца. Чем ниже концентрация антигена, тем больше времени необходимо для того, чтобы появилась тестовая полоса, поэтому отрицательный результат может быть окончательно определен только по истечении 30 мин. с начала тестирования. За пределами получаса результат тестирования нельзя считать достоверным.

Интерпретация результатов тестирования

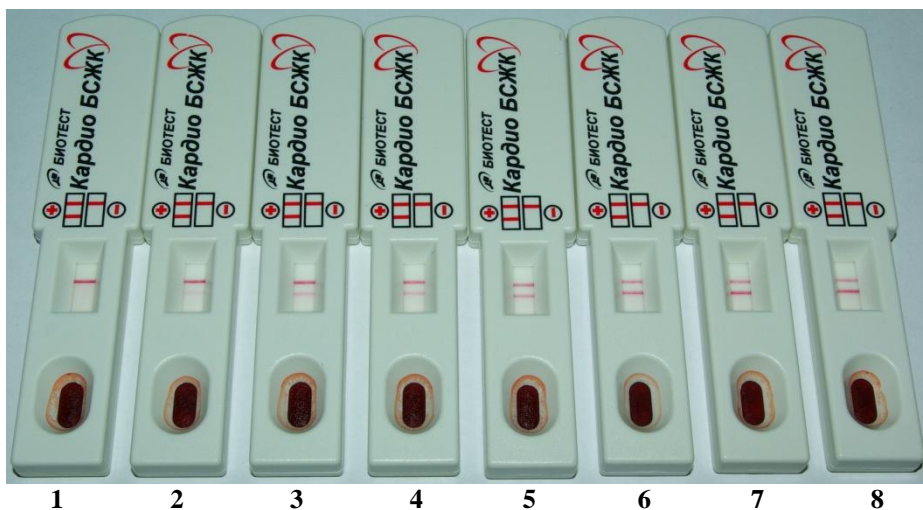


Рис. 3. Варианты интенсивности окрашивания полосок теста в зависимости от обширности и глубины зоны инфаркта:

1 – тест отрицательный; 2-8 – тесты положительные.

Отрицательный: Появляется только одна линия — контрольная, вариант 1 на рис. 3.

Положительный: При положительном результате тестирования появляются две полосы. Интенсивность цвета контрольной и тестовой линий может быть различной (варианты 2-5 на рис. 3).

Неопределенный: Если контрольная линия не проявилась, то результаты теста недействительны.

Ошибки при проведении анализа и способы их исключения

Для получения достоверных результатов при постановке анализа необходимо соблюдать следующие требования и рекомендации:

Описание ошибки	Причина	Методы устранения
Не проявление ни одной полосы	1. Недостаточное внесение материала 2. Материал (кровь) имеет вязкую концентрацию (густая кровь) 3. Неправильное хранение теста; нарушения условий хранения, хранение во вскрытом состоянии	Взять новый тест. Провести анализ другим методом. Взять новый тест.
Появление красного фона в тестовом окне	1. Внесение избытка материала 2. Гемолизная кровь	Взять следующую пробу крови.

Аналитические характеристики теста

Было проведено клиническое исследование с целью определения диагностической чувствительности и специфичности теста в сравнении с другими кардиомаркерами. Контрольные результаты были получены на 311 пациентах экстренно доставленных в больницу с подозрением на острый инфаркт миокарда. При поступлении у пациентов брали пробы крови, которые тестировались качественным экспресс-методом «КардиоБСЖК».

Таблица 4. Аналитические характеристики теста при проведении клинических испытаний.

Критерии	Диагноз	
	Инфаркт миокарда	Другой диагноз
Тест положительный	167	10
Тест отрицательный	12	122
Диагностическая чувствительность (ДЧ)	93,2%	
Диагностическая специфичность (ДС)	92,5%	
Предсказательная ценность положительного теста	94,3%	
Предсказательная ценность отрицательного теста	91,1%	
Точность метода	92,9%	

Заключение

Отечественная тест-система «КардиоБСЖК» отвечает всем современным требованиям для использования в клинической практике. Набор реагентов «КардиоБСЖК» является стандартизованным, т.е. на этапах производства, калибровок и контроля качества используются проверенные и отработанные операционные процедуры, которые не меняются от серии к серии. Данные по чувствительности, специфичности и точности метода являются достоверными в диагностике острого коронарного синдрома.

Коллектив компании НПО «БиоТест» выражает благодарность врачам г. Красноярска, Томска, Новосибирска, Иркутска, Ростова-на-Дону, Кемерово и Москвы за участие в конференциях, публикации в специализированных журналах и за огромную работу и неоценимую помощь в проведении клинических испытаний.

Литература

1. Вёрткин А.Л., Родюкова И.С., Адонина Е.В. Экспресс-диагностика неотложных состояний в кардиологии на догоспитальном этапе. *Ж. Врач скорой помощи*. **2009**, 8, 29-37.
2. Трифионов И.Р. Биохимические маркеры некроза миокарда. Часть I. Общая характеристика биомаркеров. Их применение для диагностики инфаркта миокарда: обзор современных рекомендаций. *Ж. Кардиология*. **2001**, 41(11), 93-98.
3. Anderson J.L., et al.: ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. **2007**, 50(7), e1-e157.
4. Chan C.P.Y., Cheng W.S., Glatz J.F.C. Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction Using Immunosensors and Immunotests. *J Analytical letters*. **2004**, 36(9), 1989-1992.
5. Шалаев С.В. Диагностика острого инфаркта миокарда в клинической практике: Пособие для врачей. Тюмень: «Академия», **2002**, 20с.
6. Glatz J.F., Kleine A.H., van Nieuwenhoven F.A. et al. Fatty-acid-binding protein as a plasma marker for the estimation of myocardial infarct size in humans. *British Heart Journal*. **1994**, 71, 135-140.
7. Трифионов И.Р. Характеристика сердечного белка, связывающего жирные кислоты, как маркера некроза миокарда в часто встречающихся клинических ситуациях. Дисс. докт. мед. наук. М.:, **2009**, 334 с.
8. Hartmann F., Kampmann M., Frey N., Muller-Bardorff M., Katus H.A. Biochemical markers in the diagnosis of coronary artery disease. *Eur Heart J*. **1998**, 19(Suppl N), N2-7.
9. Plebani M., Perazzolo Marra M., Illiceto S. The Perfect Biomarker in Acute Coronary Syndrome: A Challenge for Diagnosis, Prognosis, and Treatment *Eur Heart. European Heart Journal*. **2008**, 29(23), 2827-2828.
10. Cannon C.P., Jesse R.L., Newby L.K., Ravkilde J. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. **2007**, 115, 356-375.
11. Орликов С.П., Чевелюк А.А., Герасимов С.П. Первый опыт применения российской экспресс диагностики неотложной кардиологии на догоспитальном этапе. *Ж. Врач скорой помощи*. **2010**, 5, 25-28.
12. Дементьева И.И., Морозов Ю.А., Чарная М.А. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты в оценке повреждений миокарда в кардиологии и кардиохирургии. *Ж. Врач скорой помощи*. **2010**, 1, 53-58.
13. Ярохно Н.Н., Зырянова А.В., Николаев К.Ю. Определение сердечного белка, связывающего жирные кислоты при остром инфаркте миокарда с помощью качественного иммунохроматического теста. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. **2009**, 2, 24-27.

14. Деревянных Е.В., Поликарпов Л.С., Штегман О.А., Нечепоренко Г.И., Осадчая А.И., Романенко А.М. Оценка эффективности применения экспресс теста «КардиоБСЖК» для больных с сердечно-сосудистой патологией при диагностике острого инфаркта миокарда (ОИМ). *Ж. Врач скорой помощи*. **2010**, 9, 9-14.

15. Трифионов И.Р., Катруха А.Г., Деев А.Д., Явелов И.С., Аверков О.В., Кузнецов Б.В., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: сердечный белок, связывающий жирные кислоты в первые часы заболевания. *Ж. Кардиология*. **2002**, 6, 26-31.

16. Трифионов И.Р., Катруха А.Г., Явелов И.С., Аверков О.В., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ. Диагностическое значение сердечного белка, связывающего жирные кислоты. *Ж. Кардиология*. **2003**, 5, 4-8.

17. Pelsers M.M.A.L., Hermens W.T., Glatz J.F.C. Fatty acid-binding protein as plasma marker for tissue injury. *Clinica Chimica Acta*. **2005**, 352, 15-35.

18. Davies C.H., Harding S.E., Poole-Wilson P.A. Cellular mechanisms of contractile dysfunction in human heart failure. *Eur. Heart J*. **1996**, 17, 189-198.

19. Мазовец О.Л., Катруха А.Г., Трифионов И.Р., Березникова А.В., Деев А.Д., Грацианский Н.А. Уровни сердечного белка, связывающего жирные кислоты, до и после электрической кардиоверсии у больных с мерцательной аритмией и трепетанием предсердий без острого коронарного синдрома. *Ж. Кардиология*. **2006**, 3, 43-48.

20. Nakata T., Hashimoto A., Hase M., Tsuchihashi K., Shimamoto K. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndromes. *J Cardiology*. **2003**, 99, 104.

21. Мазовец О.Л., Трифионов И.Р., Катруха А.Г., Медведева М.В., Березникова А.В., Деев А.Д. Прогностическое значение сердечного белка, связывающего жирные кислоты, у больных, госпитализированных из-за ухудшения сердечной недостаточности. *Ж. Кардиология*. **2008**, 1, 24-29.

22. Górski J., Hermens W.T., Borawski J., Mysliwiec M., Glatz J.F.C. Increased fatty acid-binding protein concentration in plasma of patients with chronic renal failure. *Clinical Chemistry*. **1997**, 43(193), A-195.

Челобанов Борис Павлович
Афиногенова Галина Николаевна
Велиев Сабир Насирович

Применение теста «КардиоБСЖК» в клинической практике

Методические рекомендации



ООО НПО «БИОТЕСТ»
630128 Россия, г. Новосибирск,
ул. Кутателадзе 4А, офис 101.
Факс/Тел.: +7-383-363-36-18
+7-383-332-94-33
E-mail: info@biotst.ru
www.biotst.ru

