

## Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, в прогнозе течения ишемического инсульта на госпитальном этапе

О.В. Лянг<sup>1,2</sup>, А.Г. Кочетов<sup>3,4</sup>, И.А. Жирова<sup>2</sup>, Ю.В. Новоженова<sup>2</sup>, О.О. Ивойлов<sup>4</sup>, Л.В. Стаховская<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

<sup>3</sup>АНО ДПО «Институт лабораторной медицины», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

Сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК), помимо миокарда, содержится также в клетках головного мозга. Концентрация сБСЖК в кровотоке при церебральной ишемии может служить маркером течения ишемического инсульта (ИИ).

**Цель** исследования – изучение значимости сБСЖК в прогнозе течения ИИ.

**Материалы и методы.** В исследование включено 302 пациента в остром периоде ИИ. У всех пациентов определяли концентрацию сБСЖК в сыворотке крови в 1-е сутки после поступления методом иммуноферментного анализа. Для статистической обработки данных использовалось программное обеспечение SPSS и Microsoft Excel.

**Результаты.** Наиболее частыми неблагоприятными событиями на госпитальном этапе оказались летальный исход (ЛИ), тромботические осложнения и пневмония. Были выявлены статистически значимые различия уровня сБСЖК между группами наличия и отсутствия ЛИ как по доверительным интервалам центральных значений, так и по статистическим критериям. ROC-анализ значений сБСЖК по наличию ЛИ подтвердил его прогностическую значимость, площадь под кривой составила  $0,776 \pm 0,061$  ( $0,655-0,896$ ;  $p < 0,001$ ). Рассчитанное пороговое значение сБСЖК составило 2757 пг/мл с чувствительностью 80% и специфичностью 74,4%. Прогностическая ценность положительного результата сБСЖК в прогнозе летального исхода составила 71%, прогностическая ценность отрицательного результата – 83%. Отношение шансов ЛИ по данному пороговому значению сБСЖК составило 11,6 (3,68–36,5).

**Заключение.** Результаты проведенного исследования показали, что сБСЖК является значимым лабораторным биомаркером в прогнозе летального исхода у больных с ИИ. В связи с отсутствием статистически значимого влияния на концентрацию сБСЖК особенностей лечения, причин смерти и сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе увеличение концентрации сБСЖК выше порогового значения 2757 пг/мл можно считать независимым фактором риска ЛИ у больных с ИИ.

*Ключевые слова:* сердечный белок, связывающий жирные кислоты; ишемический инсульт, биомаркер, летальный исход.

*Для цитирования:* Лянг О.В., Кочетов А.Г., Жирова И.А. и др. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, в прогнозе течения ишемического инсульта на госпитальном этапе. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (12): 35–40. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000469

## Heart-type fatty acid binding protein in prognosis of ischemic stroke at the hospital stage

O.V. Lyang<sup>1,2</sup>, A.G. Kochetov<sup>3,4</sup>, I.A. Zhironova<sup>2</sup>, Yu.V. Novozhenova<sup>2</sup>, O.O. Ivoylov<sup>4</sup>, L.V. Stakhovskaya<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Institute of Laboratory Medicine, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Heart-type fatty acid binding protein (h-FABP), in addition to myocardium, is also contained in the brain cells. The blood concentration of h-FABP in cerebral ischemia can be a marker of ischemic stroke course.

**Aim.** To investigate the importance of h-FABP in the prognosis of ischemic stroke (IS).

**Materials and methods.** The study included 302 patients in the acute period of ischemic stroke. All patients were determined the concentration of h-FABP in the serum 1 day by enzyme immunoassay. SPSS and Microsoft Excel software were used for statistical data processing.

**Results.** The most frequent adverse events at the hospital stage were lethal outcome (LO), thrombotic complications and pneumonia. Statistically significant differences in the level of h-FABP between the groups of presence and absence of LO were revealed both by confidence intervals of Central values and by statistical criteria. The ROC analysis values of h-FABP in the presence of the LO confirmed its predictive value, area under the curve amounted to  $0.776 \pm 0.061$  ( $0.655-0.896$ ),  $p < 0.001$ . The calculated threshold value of h-FABP was 2757 pg/ml with a sensitivity of 80% and specificity of 74.4%. Prognostic value of a positive result of h-FABP in the prediction of LO was 71%, the negative predictive value of the result is 83%. Odds ratio LO the threshold value of h-FABP was 11.6 (3.68–36.5).

**Conclusion.** Results of the study showed that h-FABP is a significant laboratory biomarker in the prediction of lethal outcome in patients with ischemic stroke. In the absence of any statistically significant effect on the concentration of h-FABP the treatment modality, causes of death and cardiovascular diseases in anamnesis increase the concentration of h-FABP above the threshold 2757 pg/ml can be considered an independent risk factor lethal outcome patients with ischemic stroke.

*Keywords:* heart-type fatty acid binding protein, ischemic stroke, biomarker, lethal outcome.

*For citation:* Lyang O.V., Kochetov A.G., Zhironova I.A., et al. Heart-type fatty acid binding protein in prognosis of ischemic stroke at the hospital stage. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (12): 35–40. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000469

АГ – артериальная гипертензия  
БСЖК – белки, связывающие жирные кислоты  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИИ – ишемический инсульт  
ИМ – инфаркт миокарда  
ЛИ – летальный исход  
ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата  
сБСЖК – сердечная фракция белков, связывающих жирные кислоты  
сГТ – симптомная геморрагическая трансформация  
ТИА – транзиторная ишемическая атака  
ТЛТ – тромболитическая терапия  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

## Введение

Белки, связывающие жирные кислоты (БСЖК), относятся к классу цитоплазматических белков, которые транспортируют через мембраны длинноцепочечные жирные кислоты и играют важную роль в их внутриклеточной утилизации. При повреждении клетки БСЖК попадают в кровоток, где их можно определить лабораторными методами [1, 2]. Сердечная фракция БСЖК (сБСЖК) содержится преимущественно в миокарде, но также присутствует и в клетках головного мозга [3]. Ишемический инсульт (ИИ), сопровождающийся некрозом нервных клеток, приводит к высвобождению сБСЖК и появлению его в крови [4]. Показано, что пик концентрации сБСЖК наблюдается через 2–3 ч после ИИ [5]. Это дает возможность использовать сБСЖК в качестве раннего лабораторного маркера острой ишемии мозга.

Однако проблема диагностики ИИ на сегодняшний день практически решена за счет высокочувствительных методов визуализации, позволяющих верифицировать заболевание на ранних сроках. При этом особенностью ИИ является высокий риск развития летального исхода (до 25%) и различных осложнений (30–60%), которые могут приводить к утяжелению состояния [6, 7]. По данным разных авторов, у 4–50% пациентов с ИИ на госпитальном этапе развивается бактериальная пневмония (преимущественно госпитальная), у 17–28% – нарушения деятельности сердца (аритмия, инфаркт миокарда – ИМ, сердечная недостаточность), у 8–12% – инфекции мочевыводящих путей, у 5–6% – синдром полиорганной недостаточности, у 4–6% – тромботические осложнения (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии – ТЭЛА), у 2–3% – повторный ИИ [8–10]. Перечень лабораторных исследований, выполняемых пациентам с инсультом в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи, направлен на оценку общего состояния пациента, т. е. выраженности протекающих патофизиологических процессов. При этом не существует лабораторных показателей, по уровню которых можно было бы предсказать риск развития того или иного осложнения, ле-

тального исхода, степени функционального восстановления и, в соответствии с полученной информацией, скорректировать схему лечения пациента.

Поскольку в доступной литературе нет данных о взаимосвязи сБСЖК с осложнениями и летальностью у больных с ИИ, представляется актуальным изучение значимости сБСЖК в прогнозе течения ИИ.

## Материалы и методы

В исследование включено методом простой рандомизации 302 пациента в остром периоде ИИ, поступивших в ГКБ №31 г. Москвы в период с 2012 по 2018 г. Критериями включения являлись острый ИИ, подтвержденный методами нейровизуализации, поступление в первые сутки от начала развития заболевания, отсутствие острых и хронических заболеваний в стадии декомпенсации, в том числе отсутствие ИМ. Критерии исключения: геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА), острые и хронические заболевания в стадии декомпенсации.

Выборка оказалась представлена пожилыми пациентами с избыточной массой тела и сердечно-сосудистой патологией различного рода, с полушарным ИИ и состоянием средней степени тяжести. Клиническая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**. Средняя длительность госпитализации составила 25,8 (5–30) дней.

Всем пациентам при поступлении в стационар выполняли инструментальные исследования и оценку неврологического статуса в соответствии с порядками и стандартами оказания медицинской помощи. Также всем пациентам проводилась стандартная базисная терапия, по показаниям проводилась специализированная реперфузионная терапия – тромболитическим препаратом rt-PA, тромбэкстракция или их сочетание.

Также всем пациентам проводились стандартные лабораторные исследования (клинический анализ крови, анализ мочи, биохимические исследования), в соответствии с порядками и стандартами оказания медицинской помощи, на базе клинико-диагностической лаборатории ГКБ №31. Венозную кровь для определения сБСЖК забирали при поступлении в стационар на 1-е сутки от начала развития ИИ в пробирки с активатором свертывания. Через 30 мин после взятия крови пробирки центрифугировали 15 мин при 1500 g, сыворотку аликвотировали и замораживали при -70 °С. Концентрацию сБСЖК определяли методом иммуноферментного анализа реагентами фирмы NuCult biotechnology (референтные значения по инструкции <1600 пг/мл) с использованием микропланшетного спектрофотометра ASYS ExpertPlus.

Для статистической обработки данных использовалось программное обеспечение SPSS и Microsoft Excel. Описа-

### Сведения об авторах:

Лянг Ольга Викторовна – к.б.н., зав. отд. клинической лабораторной диагностики ФГБУ «ФЦПД», доц. каф. госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГАОУ ВО «РУДН»; ORCID: 0000-0002-1023-5490

Жирова Ирина Алексеевна – к.м.н., доц. каф. госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГАОУ ВО «РУДН»; ORCID: 0000-0002-6621-2052

Юлия Владимировна Новоженова – ассистент каф. госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГАОУ ВО «РУДН»; ORCID: 0000-0003-4295-8172

Ивойлов Олег Олегович – к.м.н., с.н.с. отд. лабораторной диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-4684-8440

Стаховская Людмила Витальевна – д.м.н., проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

### Контактная информация:

Кочетов Анатолий Глебович – д.м.н., ректор АНО ДПО «Институт лабораторной медицины», руководитель отд. лабораторной диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии»; тел.: +7(917)524-79-57; e-mail: ag\_kochetov@dpo-ilm.ru; ORCID: 0000-0003-3632-291X

тельная статистика непрерывных количественных данных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала (95% ДИ 2,5–97,5%) при нормальном распределении, или в виде медианы (Md) и значений [25-го; 75-го перцентилей] при ненормальном распределении. Нормальным считалось распределение, у которого отличие от теоретически нормального по критерию Колмогорова–Смирнова было  $>0,05$ . Аналитическая статистика выполнялась с использованием t-теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов/знаков Уилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Качественные и порядковые переменные сравнивались с помощью теста  $\chi^2$  (хи-квадрат) или критерия суммы рангов Уилкоксона, Манна–Уитни. Значение вероятности ( $p$ )  $<0,05$  (двусторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую значимость. Анализ рисков с расчетом отношения шансов, дополнительных рисков и характеристик качественных или пороговых критических значений количественных переменных (чувствительность, специфичность, точность, правдоподобие) проводились с использованием таблицы сопряженности [11]. Оценка значимости количественного теста и выбор точек деления осуществлялись по рабочей характеристической кривой (ROC-кривой) [12]. Для оценки значений площади под ROC-кривой использовалась следующая шкала: 0,9–1,0 – отличная значимость, 0,8–0,9 – очень хорошая, 0,7–0,8 – хорошая, 0,6–0,7 – средняя, 0,5–0,6 – неудовлетворительная [13, 14]. Выбор точек деления количественного теста дополнительно оценивался методом Каплана–Мейера с построением концентрационных кривых по осложнениям и исходам заболевания.

## Результаты

В соответствии с целью исследования проведен частотный анализ неблагоприятных событий у больных в остром периоде ИИ. Количество пациентов с летальным исходом (ЛИ) составило 87 человек (28,8%; 23,9–34%), с пневмонией – 82 (27,2%; 22,3–32,3%), с тромботическими осложнениями – 32 (10,6%; 7,4–14,3%), с повторным инсультом – 16 (5,3%; 3–8,1%), с ИМ – 7 (2,3%; 0,9–4,4%) и с симптомной геморрагической трансформацией (сГТ) – 6 (2%; 0,7–3,9%).

Как видно из представленных данных, количество пациентов в группах осложнений с сГТ, ИМ и повторным инсультом составило менее 31 человека – это меньше необходимого количества пациентов для проведения исследований по наступлению одного нежелательного события при мощности исследования 80% и уровне значимости исследования 95% [15]. Поэтому в проведенном исследовании оценивалась прогностическая значимость сБСЖК в прогнозе ЛИ, тромботических осложнений и пневмонии. Тромботические осложнения включали в себя ТЭЛА (27 пациентов) и тромбоз глубоких вен (5 пациентов).

С целью объективного анализа данных выполнено сравнение по статистическим критериям и по доверительным интервалам частоты неблагоприятных событий относительно особенностей лечения ИИ, представленное в **табл. 2**.

Выявлена значимость различий с использованием статистических критериев по таким осложнениям, как ЛИ, сГТ, повторный ИИ, тромботические осложнения и пневмония. Частота сГТ и ИМ статистически значимо не различалась между группами. Статистическая значимость частоты осложнений по ДИ подтвердилась только для ЛИ и повторного ИИ в группе ТЛТ относительно группы стандартной

**Таблица 1. Общая клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование**

| Показатель                                       | Значение              |
|--|-----------------------|
| Всего, $n$ (% от N)                              | 302 (100)             |
| Пол, $n$ (% от N):                               |                       |
| муж.   | 164 (54,3; 48,7–60)   |
| жен.   | 138 (45,7; 40,1–51,3) |
| Возраст, годы                                    | 69,4 (50–88)          |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                           | 27,7 (27,0–29,8)      |
| САД, мм рт. ст.                                  | 152,1 [139; 174]      |
| ДАД, мм рт. ст.                                  | 78,6 [74,4; 91]       |
| ЧСС, уд/мин                                      | 78,3 (75,4–82,4)      |
| ЧД в 1 мин                                       | 16 [15; 19]           |
| Локализация поражения, $n$ (% от N):             |                       |
| полушария  | 284 (94; 91,1–96,5)   |
| ствол  | 18 (6; 4,7–10,1)      |
| Сопутствующие заболевания, $n$ (% от N):         |                       |
| АГ   | 252 (83,4; 79–87,4)   |
| ИБС  | 106 (35,1; 29,8–40,6) |
| нарушения ритма сердца                           | 194 (64,2; 58,8–69,5) |
| ХСН  | 73 (24,2; 19,5–29,2)  |
| ИМ в анамнезе                                    | 54 (17,9; 13,8–22,4)  |
| инсульты в анамнезе                              | 63 (20,9; 16,5–25,6)  |
| сахарный диабет                                  | 66 (21,9; 17,4–26,7)  |
| заболевания периферических сосудов               | 29 (9,6; 6,5–13,2)    |
| Балл по NIHSS                                    | 11,0 [6; 20]          |
| Объем очага, см <sup>3</sup>                     | 13,9 [2,8; 48,8]      |
| Патогенетический вариант инсульта, $n$ (% от N): |                       |
| атеротромботический                              | 93 (28,5; 23,5–33,7)  |
| кардиоэмболический                               | 85 (27,5; 22,6–32,7)  |
| другой этиологии                                 | 136 (44; 38,5–50)     |

*Примечание.* АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

терапии, и в группе тромбоэкстракции относительно остальных групп – для сГТ и пневмонии. Количество пациентов с тромбоэкстракцией составило менее 31 человека, поэтому влияние этой группы лечения на развитие осложнений не учитывалось в исследовании. В группе же с ТЛТ повторный инсульт развился только у одного пациента, что не позволило провести сравнительное исследование уровней лабораторных биомаркеров по данному осложнению. Статистически значимых различий уровней сБСЖК по особенностям лечения, а также причинам ЛИ выявлено не было: особенности лечения  $p=0,091$ , повторный ИИ  $p=0,839$ , сГТ  $p=0,446$ , тромбоэмболия  $p=0,996$ , ИМ  $p=0,964$ , пневмония  $p=0,52$ .

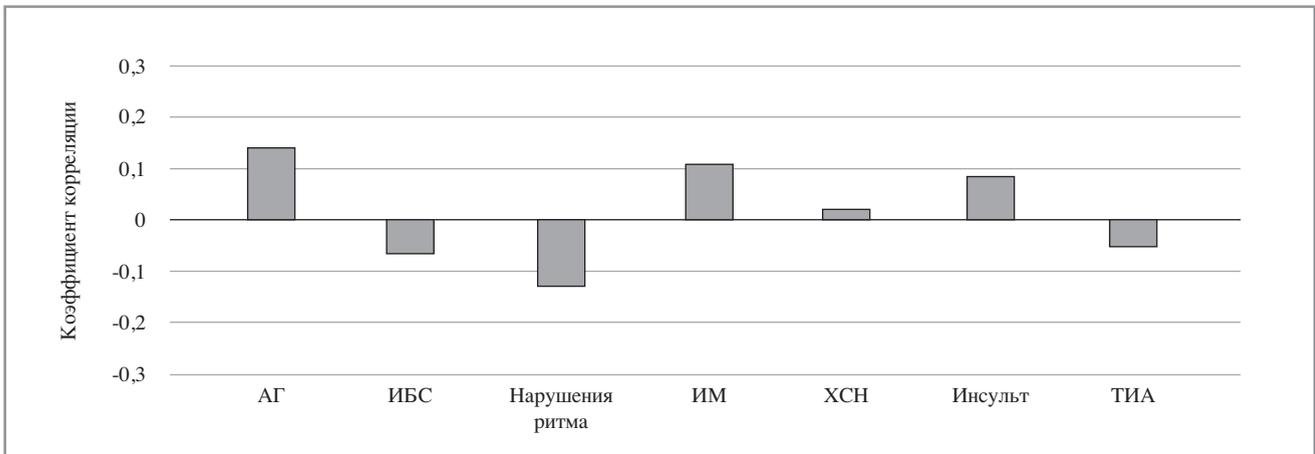
Также сБСЖК не показал взаимосвязи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, с инсультом и ТИА в анамнезе – взаимосвязи были слабой силы и статистически незначимы (**рис. 1**).

Центральное значение концентрации сБСЖК в связи с ненормальным распределением этой переменной являлось медианой – 2542 [1165; 8037] пг/мл. У больных с ИИ без ЛИ медиана сБСЖК составила 1487,6 [964,13; 3132,2] пг/мл, с ЛИ – 7251,7 [3196,9; 14079,5] пг/мл, т. е. квартили значений уровней сБСЖК не пересеклись, а значимость разницы

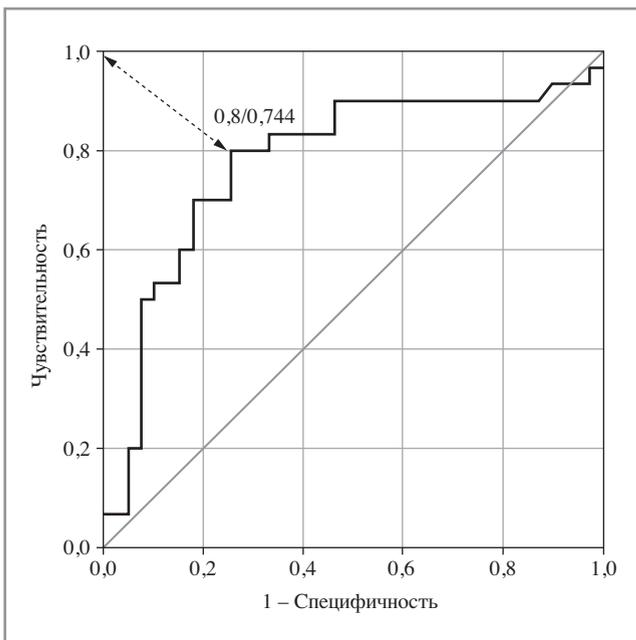
**Таблица 2. Неблагоприятные события в остром периоде ИИ по группам лечения**

| Событие                                   | Стандартная терапия (n=173)     | Тромболитическая терапия (n=112)  | Тромбоэкстракция (n=28)*          |
|---|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| ЛИ, n (% от N)                            | 61 (35,3; 28,3–42,5)            | 20 (17,9; 11,3–25,5) <sup>а</sup> | 8 (28,6; 13,7–46,3)               |
| Геморрагическая трансформация, n (% от N) | 32 (18,5; 13,1–24,6)            | 20 (17,9; 11,3–25,5)              | 9 (32,1; 16,5–50,1) <sup>б</sup>  |
| cГТ, n (% от N)                           | 2 (1,2; 0–3,5)                  | 4 (3,57; 0,78–7,96)               | 0 (0–7,85)                        |
| Повторный инсульт, n (% от N)             | 15 (8,7; 4,9–13,4) <sup>в</sup> | 1 (0,89; 0–3,83)                  | 0 (0–7,85)                        |
| ИМ, n (% от N)                            | 6 (3,5; 1,2–6,8)                | 1 (0,89; 0–3,83)                  | 0 (0–7,85)                        |
| Тромботические осложнения, n (% от N)     | 16 (9,3; 5,4–14,1)              | 12 (10,7; 5,63–17,2)              | 6 (21,4; 8,37–38,2) <sup>г</sup>  |
| Пневмония, n (% от N)                     | 48 (27,8; 21,4–34,6)            | 24 (21,4; 14,4–29,5)              | 11 (39,3; 22,5–57,5) <sup>а</sup> |

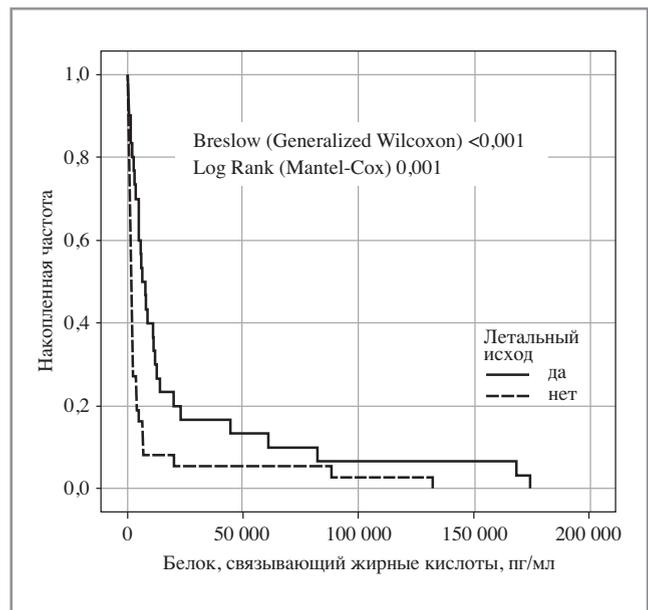
*Примечания.* \* – частота осложнений в данной группе не суммируется с остальными группами при расчете общего количества осложнений в связи с тем, что 13 пациентам данной группы проводилась тромболитическая терапия (ТЛТ), и они также вошли в группу ТЛТ; <sup>а</sup> – статистическая значимость различий с группами стандартной терапии и тромбоэкстракции 0,001 ( $p^{X^2}=0,001$ ); <sup>б</sup> – статистическая значимость различий с группами стандартной терапии и ТЛТ <0,001 ( $p^{X^2}<0,001$ ); <sup>в</sup> – статистическая значимость различий с группами ТЛТ и тромбоэкстракции <0,001 ( $p^{X^2}<0,001$ ); <sup>г</sup> – статистическая значимость различий с группой стандартной терапии <0,05 ( $p=0,05$ ), с группой ТЛТ <0,001 ( $p^{X^2}<0,001$ ); <sup>а</sup> – статистическая значимость различий с группой стандартной терапии <0,004 ( $p=0,004$ ), с группой ТЛТ <0,001 ( $p^{X^2}<0,001$ ).



**Рис. 1. Взаимосвязь сБСЖК с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе.**



**Рис. 2. Характеристическая кривая концентрации сБСЖК по ЛИ.**



**Рис. 3. Кривые зависимости частоты концентрации сБСЖК по группам наличия и отсутствия ЛИ, полученные методом Каплана–Мейера.**

по критерию Z составила  $p < 0,001$  ( $z = -3,904$ ), что свидетельствует о значимости разницы уровней сБСЖК между группами наличия и отсутствия ЛИ как по доверительным интервалам центральных значений, так и по статистическим критериям.

ROC-анализ значений сБСЖК по наличию ЛИ подтвердил прогностическую значимость данного маркера – кривая значимости прошла выше опорной линии характеристического квадрата (рис. 2).

Площадь под характеристической кривой составила  $0,776 \pm 0,061$  ( $0,655 - 0,896$ ) при  $p < 0,001$ , что говорит о хорошей значимости показателя. Наибольшее приближение к верхнему левому углу характеристического квадрата ( $L(0,1)$ ) составило  $0,105536$ , что соответствовало пороговому значению концентрации сБСЖК выше референтных значений  $2757,25$  пг/мл с чувствительностью 80% и специфичностью 74,4%. Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) сБСЖК в прогнозе летального исхода составила 71%, прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) составила 83%.

Отношение шансов ЛИ по указанной координатной точке концентрации сБСЖК при использовании таблицы сопряженности составило 11,6 (3,68–36,5).

Сравнительный анализ концентрационных кривых Каплана–Мейера по группам наличия и отсутствия ЛИ показал статистически значимое их расхождение по мере увеличения концентрации сБСЖК (рис. 3). Статистическая значимость расхождения по раннему критерию Бреслау составила  $< 0,001$ , по позднему критерию Log-Rank – 0,001.

Классическое применение кривых Каплана–Мейера как функций выживаемости показало статистически значимое расхождение кривых для пациентов с концентрацией сБСЖК до и после пороговой точки прогноза ЛИ: по раннему критерию Бреслау статистическая значимость составила  $p = 0,008$ , по позднему критерию Log-Rank  $p = 0,009$ , среднее значение для времени выживаемости при концентрации сБСЖК  $> 2757$  пг/мл составило 20,8 (16,9–24,7) дня (рис. 4).

Для определения прогностической ценности теста в популяции с конкретным преваленсом неблагоприятного события полезен наглядный график, отражающий зависимость прогностической ценности от преваленса.

По данным разных авторов, частота ЛИ при ИИ может составлять от 10 до 35% в зависимости от тяжести состояния поступающих пациентов и условий оказания медицинской помощи [16]. Соответственно, ПЦПР сБСЖК при указанном преваленсе составляет 31,4–68,9%, ПЦОР – 96,2–84%, прогностическая эффективность – 81,6–78,6% (рис. 5). По мере увеличения преваленса ЛИ при ИИ увеличивается ПЦПР и снижается ПЦОР.

## Обсуждение

Известно, что, несмотря на свое название, сБСЖК содержится не только в сердечной мышце, но и в других тканях, в том числе в клетках головного мозга, поэтому его повышение у пациентов с инсультом может быть обусловлено выходом белка преимущественно из ишемизированного очага.

Некоторые авторы связывают его концентрацию с объемом очага поражения, но подтверждения этому в проведенном исследовании не получено. Коэффициент корреляции по Спирмену составил  $r = 0,141$  при статистической значимости  $p = 0,366$ .

Выявленная в проведенном исследовании независимость данного маркера от объема очага поражения, осо-

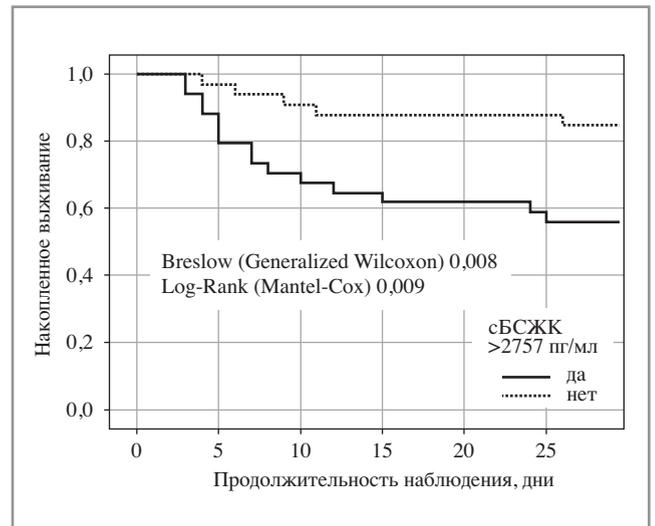


Рис. 4. Кривые выживаемости Каплана–Мейера в зависимости от концентрации сБСЖК.

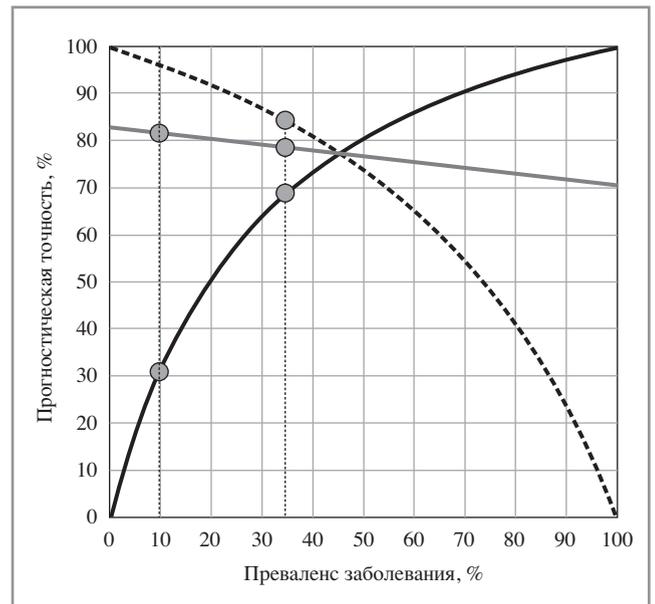


Рис. 5. Характеристики теста сБСЖК с пороговым значением  $> 2757$  пг/мл по развитию ЛИ у больных с ИИ.

Сплошная черная жирная линия – ПЦПР ( $> 2757$  пг/мл), прерывистая черная жирная линия – ПЦОР ( $\leq 2757$  пг/мл), сплошная серая жирная линия – прогностическая точность, прерывистые черные тонкие линии – обозначение диапазона преваленса по данным литературы.

бенностей лечения, наличия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний и причин смерти обусловлена, видимо, тем, что его концентрация зависит не только от количества погибших клеток в очаге поражения, но и от общего количества поврежденных клеток, являющихся источником сБСЖК, т. е. взаимосвязана с процессами, влияющими на жизнедеятельность клеток, в том числе с активностью воспалительных процессов, ответной реакцией эндотелия, выраженностью окислительного стресса, выраженностью системных и клеточных метаболических изменений.

Наличие у пациента концентрации сБСЖК ниже порогового значения, вполне вероятно, может служить

индикатором возможности применения более активных реабилитационных мероприятий без высокого риска осложнений со стороны жизненно важных систем и органов, в том числе сердечно-сосудистой системы. Повышенные же концентрации сБСЖК, возможно, указывает на необходимость активации лечебно-диагностических мер, направленных на поддержание их функционирования вне зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний.

Результаты исследования демонстрируют перспективность выполнения теста сБСЖК в рамках системы обязательного медицинского страхования. На территории РФ есть зарегистрированные наборы реагентов, которые используются в коммерческих клиниках и лабораториях. Высокая финансовая доступность теста обусловлена его низкой себестоимостью, которая составляет около 200 рублей в соответствии расчетами по методическим рекомендациям Фонда обязательного медицинского страхования и Минздрава России [17].

## Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что сБСЖК является значимым лабораторным биомаркером в прогнозе летального исхода у больных с ишемическим инсультом. В связи с отсутствием статистически значимого влияния на концентрацию сБСЖК особенностей лечения, причин смерти и сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе увеличение концентрации сБСЖК выше порогового значения 2757 пг/мл можно считать независимым фактором риска ЛИ у больных с ИИ.

Полученные в исследовании результаты демонстрируют необходимость включения теста сБСЖК в номенклатуру медицинских услуг и его представление в клинических рекомендациях с целью последующего формирования новых стандартов и критериев качества оказания медицинской помощи при ИИ с внесением в них теста сБСЖК.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kleine AH, Glatz JF, van Nieuwenhoven FA. Release of heart fatty acid-binding protein after acute myocardial infarction in man. *Mol Cell Biochem.* 1992;116:155-62. doi: 10.1007/978-1-4615-3514-0\_22
- Tanaka T, Hirota Y, Sohmiya K, Nishimura S, Kawamura K. Serum and urinary human heart fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction. *Clin Biochem.* 1991;24(2):195-201. doi: 10.1016/0009-9120(91)90571-u
- Lescuyer P, Allard L, Hochstrasser D. Heart-fatty acid-binding protein as a marker for early detection of acute myocardial infarction and stroke. *Mol Diagn.* 2005;9(1):1-7. doi: 10.2165/00066982-200509010-00001
- Park SY, Kim MH, Kim OJ. Plasma heart-type fatty acid binding protein level in acute ischemic stroke: comparative analysis with plasma S100B level for diagnosis of stroke and prediction of long-term clinical outcome. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;4:405-10. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.06.004
- Wunderlich MT, Hanhoff T, Goertler M. Release of brain-type and heart-type fatty acid-binding proteins in serum after acute ischaemic stroke. *J Neurol.* 2005;6:718-24. doi: 10.1007/s00415-005-0725-z
- Стаховская Л.В., Котов С.В., ред. Инсульт: Руководство для врачей. М.: МИА, 2014. 400 с. [Stahovskaya LV, Kotov SV, eds. Stroke: A Guide for Physicians. Moscow: MIA, 2014. 400 p. (In Russ.).]
- Ершов В.И., Сафронов Е.Ю., Чирков А.Н. Осложненный ишемический инсульт: течение и прогноз. *Оренбургский медицинский вестник.* 2016;(1):14-7 [Ershov VI, Safronov EYu, Chirkov AN. Complicated ischemic stroke: clinical course and prognosis. *Orenburgskij Medicinskij Vestnik.* 2016;(1):14-7 (In Russ.).]
- Кутлубаев М.А. Инфекционно-воспалительные осложнения церебрального инсульта. *Клиническая медицина.* 2014;(10):66-72 [Kutlubayev MA. Infectious-inflammatory complications of cerebral insulitis. *Klinicheskaja Medicina.* 2014;(10):66-72 (In Russ.).]
- Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В., Максимова М.Ю. и др. Инсульт: частота развития и факторы риска венозных тромбозных осложнений в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. *Анестезиология и реаниматология.* 2015;(5):54-9 [Ryabinkina YuV, Gnedovskaya EV, Maksimova MYu, et al. Stroke: incidence and risk factors for venous thromboembolic complications in intensive care unit. *Anestezilogija i Reanimatologija.* 2015;(5):54-9 (In Russ.).]
- Юнгехюльзинг Г.Я., Эндрес М., ред. Осложнения и последствия инсультов. Диагностика и лечение ранних и поздних нарушений функции. Пер. с нем. под ред. Л.В. Стаховской. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 264 с. [von Jungehülsing GJ, Endres M, eds. Komplikationen und Folgeerkrankungen nach Schlaganfall. Diagnostik und Therapie der frühen und späten klinischen Funktionseinschränkungen. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag KG, 2015].
- Altman DJ, Gore SM, Gardner MJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;6376:1489-93. doi: 10.1136/bmj.287.6385.132-b
- Ланг Т.А., Сесик М. Описание статистики в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина, 2011. 477 с. [Lang TA, Secic M. How to Report Statistics in Medicine. Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers. ACP Press, 2006. 490 p.].
- Бударова К.В., Шмаков А.Н., Сирота С.И. Возможности ROC-анализа в интенсивной терапии новорожденных. *Здоровье и образование в XXI веке. Журнал научных статей.* 2017;(6):88-93 [Budarova KV, Shmakov AN, Sirota SI. Features of roc-analysis in neonatal intensive care. *Zdorov'e i Obrazovanie v XXI veke. Zhurnal Nauchnyh Statej.* 2017;(6):88-93 (In Russ.).] doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-6-88-92
- Tirawanish P, Eamsobhana P. Prediction of Callus Subsidence in Distraction Osteogenesis Using Callus Formation Scoring System: Preliminary Study. *Orthop Surg.* 2018;2:121-7. doi: 10.1111/os.12374
- Dell RB, Holleran S, Ramakrishnan R. Sample Size Determination. *ILAR J.* 2002;43-44:207-13. doi: 10.1093/ilar.43.4.207
- Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. *Фундаментальные исследования.* 2012;(8-2):424-7 [Starodubtseva OS, Begicheva SV. Analysis of stroke incidence of the use of information technologies. *Fundamental'nye Issledovanija.* 2012;(8-2):424-7 (In Russ.).]
- Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования. М., 2018. 81 с. [Methodological recommendations on how to pay for medical care at the expense of compulsory health insurance. Moscow, 2018. 81 p. (In Russ.).]

Поступила 21.08.2019