

INTERRELATION BETWEEN PERSISTENT NECROSIS OF CARDIOMYOCYTES AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

E.N. Golovenko*, D.A. Napalkov, V.A. Sulimov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8/2, Moscow, 119991 Russia

Interrelation between persistent necrosis of cardiomyocytes and prognosis in patients with chronic heart failure

E.N. Golovenko*, D.A. Napalkov, V.A. Sulimov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8/2, Moscow, 119991 Russia

Background. Chronic heart failure (CHF) progression is accompanied by remodeling of muscular, collagen and vascular elements of myocardium. This can lead to increase in serum concentrations of myocardial lesion markers (cardiac troponin I (TrI) and myoglobin) which seem to correlate with poor prognosis in patients with CHF.

Aim. To estimate correlations between cardiac TrI, myoglobin, creatine phosphokinase MB-fraction (MB-CPK) serum concentrations and disease severity and prognosis in CHF patients.

Material and methods. Fifty eight patients with CHF of different etiology were included into the study. Physical examination, clinical and biochemical blood assays, chest X-ray study, echocardiography and ECG daily monitoring (initially and at the end of the study) were carried out. TrI and myoglobin levels were estimated by immunoenzymometric assay. The follow-up period was 6 months. The following end points were used: CHF worsening caused hospital admission, acute myocardial infarction, and lethal outcome.

Results. Mean TrI and myoglobin concentrations equaled 0.04 [0.02; 0.06] ng/ml and 62.95 [35.86; 77.28] µg/l, respectively. Demographic characteristics of patients (gender, age) did not influence these markers levels. TrI concentration correlated with CHF severity: it was significantly higher in patients with CHF of functional class (FC) III-IV than in those with CHF of FC I-II ($p<0.001$). Negative correlation was revealed between TrI level and ejection fraction ($p<0.001$). TrI concentration was significantly higher in patients with life-threatening ventricular arrhythmia than in patients without it ($p=0.001$). Besides, TrI level was significantly higher in patients with registered end points than in those with stable CHF course ($p=0.001$).

Conclusion. TrI correlates with CHF severity and probably has prognostic value in these patients.

Key words: chronic heart failure, troponin I, myoglobin, prognosis.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):631-638

Взаимосвязь персистирующего некроза кардиомиоцитов и прогноза больных хронической сердечной недостаточностью

Е.Н. Головенко*, Д.А. Напалков, В.А. Сулимов

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Актуальность. Прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) сопровождается ремоделированием мышечного, коллагенового и сосудистого компонентов миокарда. Это может сопровождаться повышением содержания маркеров повреждения миокарда (сердечного тропонина I (трI) и миоглобина) в сыворотке. Последнее, по-видимому, связано с неблагоприятным прогнозом пациентов с ХСН.

Цель. Изучить связь уровней сердечного трI, миоглобина, МВ-фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК) в сыворотке, тяжести течения заболевания и прогноза у пациентов с ХСН.

Материал и методы. В исследование включены 58 пациентов с ХСН различной этиологии. Пациентам проведены физикальное обследование, общий и биохимический анализы крови, рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография и суточное мониторирование ЭКГ (исходно и по окончании исследования). Уровень трI и миоглобина определяли путем иммуноферментного анализа. Длительность наблюдения составила 6 мес. В качестве конечных точек были приняты госпитализация в связи с усугублением тяжести ХСН, острый инфаркт миокарда, летальный исход.

Результаты. Содержание трI и миоглобина в среднем составило, соответственно, 0,04 [0,02; 0,06] нг/мл и 62,95 [35,86; 77,28] мкг/л. Демографические характеристики пациентов (пол, возраст) не влияли на уровень этих маркеров. Содержание трI было связано с тяжестью ХСН: у пациентов с 3-4 функциональным классом (ФК) ХСН его уровень был достоверно выше, чем у пациентов с 1-2 ФК ХСН ($p<0,001$). Выявлена обратная зависимость между уровнем трI и фракцией выброса ($p<0,001$). У больных с жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями уровень трI был достоверно выше, чем без оных ($p=0,001$). У пациентов, у которых были зарегистрированы конечные точки, уровень трI значимо превышал его содержание у пациентов со стабильным течением ХСН ($p=0,001$).

Заключение. Уровень трI коррелирует с тяжестью ХСН и может иметь прогностическое значение у этих пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, тропонин I, миоглобин, прогноз.

РФК 2010;6(5):631-638

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): elenagolovenko@gmail.com

Improvement of cardio-vascular diseases (CCD) treatment and increase in longevity explain annual augmenta-

Author information:

Elena N. Golovenko – PG student of Faculty therapy chair №1

of the I.M. Sechenov First MSU

Dmitri A. Napalkov – Ph.D., MD, associate professor of the same chair

Vitali A. Sulimov – Ph.D., MD, Professor, Head of the same chair

Сведения об авторах:

Головенко Елена Николаевна – аспирант кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Напалков Дмитрий Александрович – к.м.н., доцент той же кафедры

Сулимов Виталий Андреевич – д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

Ежегодный рост распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) объясняется увеличением продолжительности жизни пациентов и повышением эффективности лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Несмотря на достижения в медицине, частота госпитализаций и летальных исходов у больных ХСН остается высокой. В связи с ее огромной социальной значимостью выявление и изучение маркеров неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН представляет перспективное направление.

Известно, что ремоделирование мышечного, коллагенового и сосудистого компонентов миокарда способствует трансформации бессимптомного нарушения

tion of chronic heart failure (CHF) incidence. Despite progress in CHF therapy hospital admission and mortality rates are still high. It is important to reveal and study poor prognosis markers in CHF patients due to high social importance of the disease.

Remodeling of muscular, collagenous and vascular elements of myocardium associates with transformation of latent myocardial dysfunction into manifest CHF [1]. Morphology of severe heart failure is characterized by presence of cardiomyocytes destruction locuses, structural anomalies of viable cardiomyocytes and fibrosis progression [2,3]. Small focuses of necrosis not only worsen myocardial contractive function, but can also cause life-threatening heart rate disorders and sudden cardiac death when localized in cardiac conduction system. Sudden cardiac death makes up 30-50% of lethal outcomes in patients with end-stage CHF [4]. Small focuses of necrosis are supposed to release specific markers of myocardial lesion in circulation. Correlation between cardiomyocytes destruction, increase in cardiospecific markers level, and CHF severity was first noted by Missov et al. in 1995 [5]. Additional studies are needed to evaluate significance of cardiospecific markers of myocardial necrosis in CHF patients for cardio-vascular risk calculation.

The aim of our study was to evaluate correlation between concentrations of cardiomyocytes necrosis specific markers (troponin I (TrI), myoglobin, and MB-fraction of creatine phosphokinase (MB-CPK) in serum, disease severity, and prognosis in CHF patients.

Material and methods

A total of 58 patients with clinical signs of CHF (at rest and/or at exercise), left ventricle ejection fraction (LVEF) < 50% and/or myocardial diastolic dysfunction were included into the study. Patients were included regardless of etiology, stage, and functional class of disease.

Exclusion criteria were: acute myocardial infarction or unstable angina pectoris during previous two months; percutaneous coronary interventions, aortocoronary bypass surgery, electrical cardioversion within one year before the study; myocarditis, significant renal, hepatic or pulmonary insufficiency, oncological diseases, systemic illness, acute and chronic skeletal muscle diseases, sepsis, DIC syndrome, and cytostatics therapy.

At the beginning of the study serum lipid spectrum was estimated, kidneys function examined, and urine assays evaluated. Chest X-ray study was carried out to detect congestion signs, pleural effusion presence, and cardiac borders enlargement. Echocardiographic study was carried out to evaluate LVEF and diastolic dysfunction signs. Holter ECG recording detected heart rate abnormalities.

TrI and myoglobin concentrations in serum were evaluated by enzyme-linked immunoassay. Creatine phosphokinase activity (total and MB-fraction) in serum was also examined.

функции сердца в манифестную ХСН [1]. Морфологическая картина тяжелой сердечной недостаточности характеризуется наличием участков гибели кардиомиоцитов, структурными аномалиями жизнеспособных кардиомиоцитов и прогрессированием фиброза [2,3]. Мелкие очаги некроза, по-видимому, не только ухудшают сократительную функцию миокарда, но и при их локализации в проводящей системе сердца могут служить причиной жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти. Последняя определяет 30-50% летальных исходов пациентов с терминальной сердечной недостаточностью [4]. Предполагается, что появление мелких очагов некроза способствует высвобождению в кровоток специфических маркеров повреждения миокарда. Впервые о наличии связи между гибелью кардиомиоцитов, повышением уровня кардиоспецифических биомаркеров в сыворотке и тяжестью ХСН упомянули в 1995 г Missov et al. [5]. В настоящее время для оценки значимости уровней кардиоспецифических биомаркеров некроза миокарда у больных ХСН при расчете сердечно-сосудистого риска требуется проведение дополнительных исследований.

Целью нашего исследования явилось изучение связи уровней специфических биомаркеров некроза кардиомиоцитов (тропонин I (trI), миоглобин, MB-фракция креатинфосфокиназы (MB-КФК)) в сыворотке, тяжести течения заболевания и прогноза у пациентов с ХСН.

Материал и методы

В исследование включены 58 пациентов с клиническими признаками ХСН (в покое и/или при нагрузке) и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <50% и/или нарушением диастолической функции миокарда. Пациенты включались в исследование вне зависимости от этиологии, стадии и функционального класса заболевания.

Критерии исключения: острый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия в течение последних 2 мес; чрескожные коронарные вмешательства, аортокоронарное шунтирование, электрическая кардиоверсия в течение 1 года до исследования; миокардиты; клинически значимая почечная, печеночная или дыхательная недостаточность, онкологические заболевания, диффузные заболевания соединительной ткани, острые и хронические заболевания скелетной мускулатуры, сепсис, ДВС-синдром; прием цитостатиков.

При включении в исследование у всех пациентов проводили анализ крови с определением липидного спектра, оценку функции почек, общий анализ мочи. Для выявления признаков застоя в малом круге кровообращения, а также выпота в плевральную полость

Patients were followed up during 6 months. After that another examination was made, and end points were evaluated (CHF aggravation caused hospital admission, acute myocardial infarction, lethal outcome).

Treatment of patients complied with international guidelines: ACE-inhibitors, β -adrenoblockers, loop diuretics (when necessary). Target doses of drugs were achieved in majority of patients, but sometimes hypotension and/or bradycardia prevented dose increase. Patients with previous myocardial infarction or with ischemic heart disease with hyperlipidemia received statins ($n=16$; 27.6%). 35 Thirty five patients (60.3%) received spironolactone.

Data were processed with SPSS, version 17.0. Non-parametric methods were used: Mann-Whitney U-test and Spirman ρ -coefficient. Data are shown as median [25;75 percentile] or as per cent of the total amount of patients. ROC-analysis was carried out to evaluate sensitivity and specificity of cardiospecific markers. The ROC-curve (Receiver Operator Characteristic) shows correlation between the number of correctly classified positive instances and the number of incorrectly classified negative ones. A diagnosed value with zero degree of prognosis is depicted as a line tilted at 45 degrees angle (diagonal). The more concave the ROC-curve is the more accurate prognosis of test results is.

Results and discussion

Table 1 presents characteristics of the patients.

The median age was 68.8 [54.75; 71.25] years. Patients were predominantly men ($n=35$; 60.3%). CHF etiology was different: ischemic heart disease (IHD) – in 30 patients (51.7%), heart valve diseases – in 10 patients (17.2%), dilated cardiomyopathy (DCMP) – in 6 patients (10.3%), arterial hypertension – in 6 patients (10.3%), atrial fibrillation – in 3 patients (5.2%), pericarditis – in 2 patients (3.4%), and restrictive cardiomyopathy (RCMP) – in 1 patient (1.7%).

CHF of degree I was diagnosed in 7 (12.1%) patients, of degree IIA – in 14 patients (24.1%), of degree IIB – in 36 patients (62.1%) and of degree III – in 1 (1.7%) patient. Distribution of patients according to functional class (FC) was as follows: FC I – 9 (15.5%) patients, FC II – 16 patients (27.6%), FC III – 27 patients (46.6%), and FC IV – 6 patients (10.3%). The median LVEF defined using echocardiography was 42.5 [32.00; 46.50] %.

Median TrI and myoglobin concentrations in serum were 0.04 [0.02; 0.06] ng/ml and 62.95 [35.86; 77.28] mcg/l respectively. Fourteen patients (24.1%) had TrI level above 0.07ng/ml, which is the reference standard of the used technique for myocardial infarction. Nine patients (15.5%) had myoglobin level above normal value (up to 85 mcg/l). Medians of the total CPK and of its MB-fraction were 66.5 [49.00; 154.47] units/l and 14.00 [9.50; 17.75] units/l respectively (normal values: CPK 32.0–294.0

и расширения границ сердца выполняли рентгенографию органов грудной клетки. Также проводилось эхокардиографическое исследование с оценкой ФВ ЛЖ и признаков диастолической дисфункции. При мониторингировании ЭКГ по Холтеру выявлялись нарушения сердечного ритма.

Путем иммуноферментного анализа определяли уровни трI и миоглобина в сыворотке крови пациентов. Также оценивалась активность КФК общей и МВ в сыворотке.

В течение 6 мес проводили наблюдение за пациентами; по истечении этого срока осуществляли повторное обследование и оценивали конечные точки (госпитализация в связи с усугублением тяжести ХСН, острый инфаркт миокарда, летальный исход).

Пациенты получали терапию в соответствии с международными рекомендациями: ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, при необходимости – петлевые диуретики. У большинства пациентов были достигнуты целевые дозы препаратов, однако в некоторых случаях увеличению доз препаратов препятствовало развитие гипотонии и/или брадикардии. Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда или страдающие ИБС и имеющие гиперлипидемию, получали статины ($n=16$; 27,6%). 35 пациентов (60,3%) получали спиронолактон.

Обработка результатов проводилась с помощью SPSS, версия 17,0; при обработке использовались непараметрические методы: U-критерий Манна-Уитни и коэффициент ρ Спирмана. Данные представлены как медиана (25;75 перцентиль) или процент от общего числа пациентов. С целью оценки чувствительности и специфичности изменений уровня кардиоспецифических биомаркеров был проведен ROC-анализ. ROC-кривая (Receiver Operator Characteristic) показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных. Диагностируемое значение с нулевой степенью прогнозирования изображается линией, наклоненной под углом 45 градусов (диагональ). Чем более выгнута ROC-кривая, тем точнее является прогнозирование результатов теста.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Медиана возраста пациентов составила 68,8 [54,75; 71,25] лет. Среди больных преобладали мужчины ($n=35$; 60,3%). Пациенты имели различную этиологию ХСН: ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 30 (51,7%), поражение клапанного аппарата сердца – 10 (17,2%), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – 6 (10,3%), артериальная гипертензия – 6 (10,3%), фиб-

Table 1. Characteristics of the patients

Index	Patients' data
Age*, years	68.8 [54.75; 71.65]
Gender, n (%)	
male	35 (60.3)
female	23 (39.7)
CHF etiology, n (%)	
ICD	30 (51.7)
Heart valve diseases	10 (17.2)
DCMP	6 (10.3)
Arterial hypertension	6 (10.5)
Atrial fibrillation	3 (5.2)
Pericarditis	2 (3.4)
RCMP	1 (1.7)
NYHA FC, n (%)	
FC I	9 (15.5)
FC II	16 (27.6)
FC III	27 (46.6)
FC IV	6 (10.3)
CHF stage by Strajesco-Vasilenko classification, n (%)	
I	7 (12.1)
IIa	14 (24.1)
IIb	36 (62.1)
III	1 (1.7)
Ejection fraction*, %	42.50 [32.00; 46.50]
* - data are shown as median [25;75 percentile]	

Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметр	Данные пациентов
Возраст*, лет	68,8 [54,75; 71,65]
Пол, n (%)	
мужской	35 (60,3)
женский	23 (39,7)
Этиология ХСН, n(%)	
ИБС	30 (51,7)
Поражение клапанного аппарата	10 (17,2)
ДКМП	6 (10,3)
Артериальная гипертония	6 (10,5)
Фибрилляция предсердий	3 (5,2)
Перикардит	2 (3,4)
РКМП	1 (1,7)
ФК по NYHA, n (%)	
1 ФК	9 (15,5)
2 ФК	16 (27,6)
3 ФК	27 (46,6)
4 ФК	6 (10,3)
Стадия ХСН по Стражеско-Василенко, n (%)	
1 стадия	7 (12,1)
2а стадия	14 (24,1)
2б стадия	36 (62,1)
3 стадия	1 (1,7)
Фракция выброса*, %	42,50 [32,00; 46,50]
* — данные представлены как медиана (25;75 перцентиль)	

рилляция предсердий — 3 (5,2%), перикардит — 2 (3,4%), рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) — 1 больной (1,7%).

ХСН 1 стадии имели 7 (12,1%) пациентов, 2а — 14 (24,1%), 2б — 36 (62,1%), 3 — 1 (1,7%). По функциональным классам (ФК) пациенты распределились следующим образом: 1 ФК — 9 (15,5%) пациентов; 2 ФК — 16 (27,6%); 3 ФК — 27 (46,6%) и 4 ФК — 6 (10,3%). Медиана ФВ ЛЖ, определенная при эхокардиографии, составила 42,50 [32,00; 46,50]%.

Медиана значений уровней трп и миоглобина в сыворотке составила, соответственно, 0,04 [0,02; 0,06] нг/мл и 62,95 [35,86; 77,28] мкг/л. Уровень трп был выше 0,07 нг/мл (референсное значение использованной методики для инфаркта миокарда) у 14 больных (24,1%). Уровень миоглобина был выше нормы (до 85 мкг/л) — у 9 больных (15,5%). Медиана уровня КФК общей и МВ в сыворотке составила 66,5 [49,00; 154,47] ед/л и 14,00 [9,50; 17,75] ед/л, соответственно (норма: КФК 32,0–294,0 ед/л; МВ-КФК 0–24,0 ед/л).

Уровень кардиоспецифических маркеров, а также тяжесть ХСН не зависели от демографических характеристик пациентов (пол, возраст). Статистически значимых различий между уровнями трп (0,04 [0,02; 0,07] нг/мл против 0,02 [0,01; 0,06] нг/мл; $p=0,08$) и тяжести ХСН ($p=-0,148$, $p=0,2$) у пациентов мужского и женского пола не отмечено. Достоверной связи возраста пациентов с уровнем трп ($p=0,192$, $p=0,15$) и тяжестью ХСН ($p=0,293$, $p=0,08$) также не выявлено.

Уровень трп у пациентов с ишемической (0,05 [0,02; 0,07] нг/мл) и неишемической (0,03 [0,01; 0,05] нг/мл) этиологией ХСН значимо не различался ($p=0,2$). Вместе с тем, уровень трп был взаимосвязан с тяжестью ХСН: у пациентов с 3-4 ФК ХСН он был достоверно выше, чем у пациентов с 1-2 ФК ХСН (0,06 [0,035; 0,075] нг/мл против 0,02 [0,01; 0,03] нг/мл, соответственно; $p<0,001$) (рис. 1). Также была выявлена обратная зависимость между уровнем трп и ФВ ЛЖ ($p=-0,602$; $p<0,001$). При проведении ROC-анализа (рис. 2) было отмечено, что уровень трп в сыворотке больше или равный 0,055 нг/мл с 96%-ной специфичностью и 57,6%-ной чувствительностью свидетельствует о тяжелом течении ХСН.

У пациентов с содержанием трп в сыворотке ниже 0,07 нг/мл ФВ ЛЖ оказалась выше, чем у больных с содержанием трп выше 0,07 нг/мл (44,0 [37,3; 48,0]% против 30,0 [22,8; 41,0]%, $p<0,001$).

Кроме того, было отмечено, что уровень трп у пациентов, имеющих признаки нарушения кровообращения по малому кругу, превосходит таковой у пациентов без застойных явлений (0,06 [0,02; 0,08] нг/мл против 0,02 [0,01; 0,05] нг/мл, $p=0,012$). Для нару-

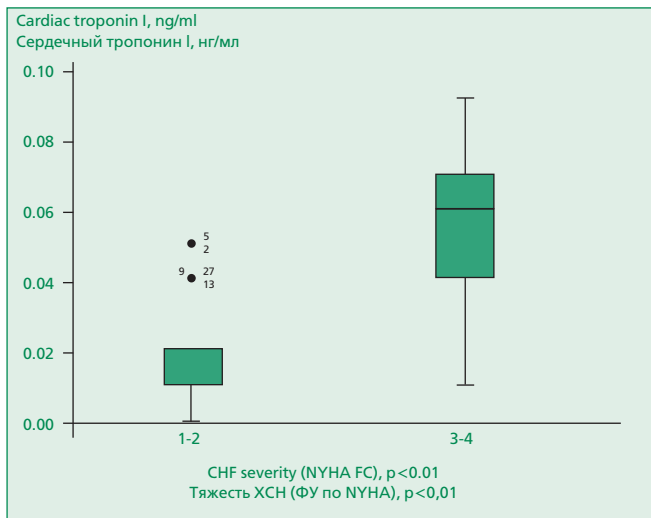


Figure 1. Troponin I concentration depending on CHF severity

Рисунок 1. Зависимость уровня тропонина I от тяжести ХСН

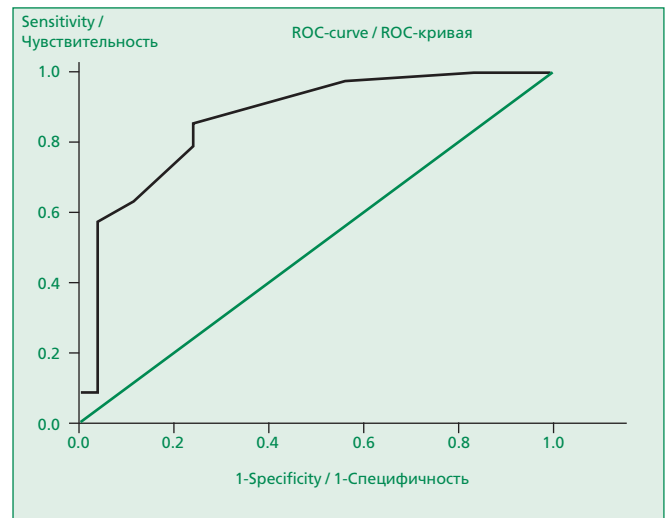


Figure 2. ROC-curve of troponin I and CHF severity correlation

Рисунок 2. ROC-кривая зависимости уровня тропонина I от тяжести ХСН

units/l; MB-CPK 0–24.0 units/l).

Demographic characteristics (gender, age) of patients did not influence cardiospecific markers level and CHF severity. TrI levels (0.04 [0.02; 0.07] ng/ml vs 0.02 [0.01; 0.06] ng/ml; $p=0.08$) and CHF severity ($p=-0.148$, $p=0.2$) did not differ significantly in men and women. Significant correlation of age with TrI level ($p=0.192$, $p=0.15$) and with CHF severity ($p=0.293$, $p=0.08$) was not found either.

TrI level did not distinguish significantly ($p=0.2$) in patients with ischemic (0.05 [0.02; 0.07] ng/ml) and non-ischemic CHF (0.03 [0.1; 0.05] ng/ml). At the same time TrI level correlated with CHF severity: it was significantly higher in patients with FC III-IV than in patients with FC I-II (0.06 [0.035; 0.075] ng/ml vs 0.02 [0.01; 0.03] ng/ml respectively; $p < 0.001$) (Fig. 1). We also detected negative relationship between TrI level and LVEF ($p=-0.602$; $p < 0.001$). ROC-analysis revealed that TrI level in serum above or equal to 0.055 ng/ml indicated severe CHF course (specificity 96%, sensitivity 57.6%) (Fig. 2).

LVEF was higher in patients with TrI level in serum less than 0.07 ng/ml than in those with TrI level above 0.07 ng/ml (44.0 [37.3; 48.0]% vs 30.0 [22.8; 41.0]%, $p < 0.001$).

We also revealed that TrI level was higher in patients with signs of pulmonary congestion than in those without it (0.06 [0.02; 0.08] ng/ml vs 0.02 [0.01; 0.05] ng/ml, $p=0.012$). No correlation of TrI level with systemic circulation disorders was found.

Correlation between CHF severity and myoglobin level was revealed. The median myoglobin level in patients with FC I-II was 48.20 [29.65; 63.85] mcg/l, and in patients with FC III-IV – 72.60 [59.70; 89.85] mcg/l, $p < 0.001$. Myoglobin level did not depend on CHF stage and ejection fraction values.

шений кровообращения по большому кругу такой взаимосвязи выявлено не было.

Аналогичным образом была выявлена зависимость между тяжестью ХСН и уровнем миоглобина. Медиана уровня миоглобина у больных ХСН 1-2 ФК составила 48,20 [29,65; 63,85] мкг/л, а у больных 3-4 ФК – 72,60 [59,70; 89,85] мкг/л, $p < 0,001$. Зависимости уровня миоглобина от стадии ХСН и значений фракции выброса выявлено не было.

Связи уровней кардиоспецифических биомаркеров и наличием гипертрофии миокарда выявлено не было. Уровни трI и миоглобина при наличии диастолической дисфункции значимо не отличались от таковых в ее отсутствие.

Следует также отметить, что содержание МВ-КФК в сыворотке пациентов не зависело от тяжести ХСН и значений фракции выброса.

Кроме того, у больных, имеющих желудочковые нарушения ритма, уровень трI был достоверно выше, чем при отсутствии оных (0,06 [0,04; 0,08] нг/мл против 0,02 [0,01; 0,04] нг/мл, $p=0,001$). При этом у пациентов, имеющих в сутки пробежки желудочковой тахикардии, уровень трI (0,15 [0,06; 0,28] нг/мл) был достоверно выше, чем у пациентов, страдающих желудочковой экстрасистолгией (0,06 [0,03; 0,07] нг/мл, $p=0,012$) или не имеющих желудочковых нарушений ритма (0,02 [0,01; 0,04] нг/мл, $p=0,002$).

Часть пациентов, включенных в исследование, (29,5%) завершили шестимесячный период наблюдения. У 13 (68,4%) из них были зарегистрированы конечные точки: госпитализация по причине ухудшения течения ХСН – 10 (34,5%), острый инфаркт миокарда – 2 (6,9%), летальный исход – 3 (10,3%). У пациентов с зарегистрированными конечными точками

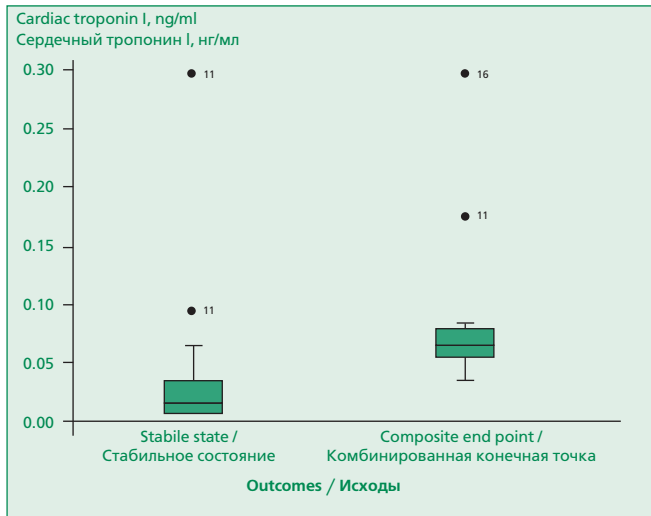


Figure 3. Troponin I level in patients accomplished 6-month follow-up

Рисунок 3. Уровни тропонина I у пациентов, завершивших 6-месячный период наблюдения

There was no correlation between cardiospecific markers levels and myocardial hypertrophy. TrI and myoglobin levels did not distinguish significantly in patients with and without diastolic dysfunction.

MB-CPK level in serum did not correlate with CHF severity or with LVEF.

TrI level was significantly higher in patients with ventricular heart rate disorders than in those without them (0.06 [0.04; 0.08] ng/ml vs 0.02 [0.01; 0.04] ng/ml, $p=0.001$). At that TrI level was significantly higher in patients with runs of ventricular tachycardia (detected at daily ECG recording) (0.15 [0.06; 0.28] ng/ml) than in those with ventricular extrasystoles (0.06 [0.03; 0.07] ng/ml, $p=0.012$) or without ventricular heart rate disorders (0.02 [0.01; 0.04] ng/ml, $p=0.002$).

Part of the patients included into the study (29.5%) has accomplished 6-month period of follow-up by now. End points were registered in 13 (68.4%) patients; CHF worsening caused hospital admission – in 10 (34.5%) patients, acute myocardial infarction – in 2 (6.9%) patients, and lethal outcome – in 3 (10.3%) patients. Patients with registered end points demonstrated significantly higher TrI level compared with patients with stable CHF course (0.020 ng/ml [0.010; 0.048] and 0.060 ng/ml [0.070; 0.090] respectively ($p=0.001$)) (Fig.3). Twenty nine patients who were included into the study less than 6 months ago and who have not developed end points yet are still followed up.

ROC-analysis (Fig. 4) revealed that TrI concentration in serum above or equal to 0.045 ng/ml predicts development of composite end point (CHF worsening caused hospital admission, acute myocardial infarction, lethal outcome) with specificity of 79% and sensitivity of 93%.

It is important to note that none of the patients included

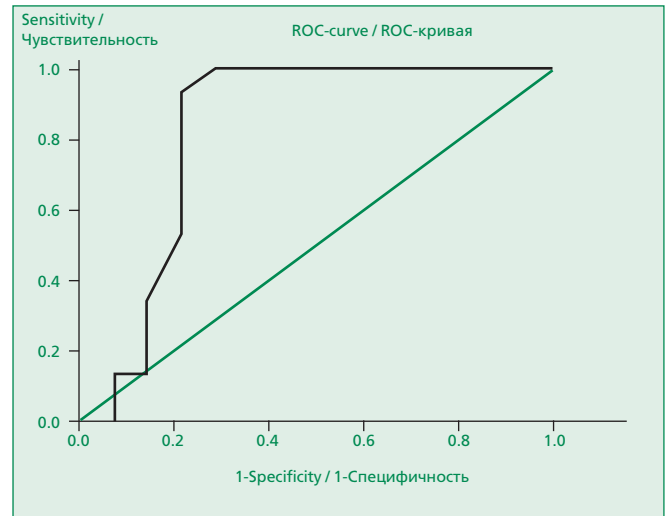


Figure 4. ROC-curve of correlation between troponin I level and chronic heart failure outcomes

Рисунок 4. ROC-кривая взаимосвязи уровня тропонина I и исходов сердечной недостаточности

уровень трI значимо превышал таковой у пациентов со стабильным течением ХСН (0,020 нг/мл [0,010; 0,048] и 0,060 нг/мл [0,070; 0,090], соответственно, ($p=0,001$)) (рис. 3). Продолжается наблюдение за 29 пациентами, с момента включения в исследование которых прошло менее 6 мес и у которых конечных точек не зарегистрировано.

При проведении ROC-анализа (рис. 4) было выявлено, что уровень трI в сыворотке, превышающий или равный 0,045 нг/мл, с 79%-ной специфичностью и 93%-ной чувствительностью предсказывает развитие комбинированной конечной точки (госпитализации вследствие ухудшения течения заболевания, острого инфаркта миокарда, летального исхода).

Важно отметить, что ни у одного из пациентов, включенных в исследование, в том числе у больных с положительным уровнем трI ($>0,07$ нг/мл) не было выявлено признаков острого инфаркта миокарда (в соответствии с критериями Европейских рекомендаций по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда, 2008). Также были исключены другие причины острого повреждения миокарда. Тем не менее, у отдельных пациентов с очень тяжелой ХСН могут определяться высокие уровни трI (выше референсного значения для острого инфаркта миокарда), что согласуется с данными литературы. Так, было показано, что у ряда пациентов с терминальной ХСН высокий уровень сердечного тропонина I ($>0,1$ нг/мл) может отражать гибель кардиомиоцитов [5].

В нашем исследовании уровень трI коррелировал с тяжестью ХСН (ФК по NYHA), ее стадией (по классификации Стражеско-Василенко) и величиной ФВ ЛЖ. Кроме того, было отмечено, что повышение уровня трI ассоциировано с наличием жизнеугрожающих нару-

into the study, including those with positive TrI level (>0.07 ng/ml) had signs of acute myocardial infarction (in accordance with European Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction, 2008). Other causes of acute myocardial lesion were also excluded. Nevertheless TrI level can be high (above reference value for acute myocardial infarction) in some patients with severe CHF, which is in line with some other research data. Thus, it was shown that high TrI level (>0.1 ng/ml) in some patients with end stage of CHF can reflect cardiomyocytes destruction [5].

Our study showed correlation of TrI concentration with CHF severity (FC by NYHA classification), with its stage (by Strajenko-Vasilenko classification), and with LVEF. We also noted that increase in TrI level associated with life-threatening heart rate disorders. So, we found relation between TrI concentration and known predictors of poor prognosis in CHF patients.

TrI level correlated with composite end point development in patients who accomplished 6-month follow-up.

Cardiospecificity of cardiac troponins is significantly higher than that of myoglobin and MB-CPK. These compounds level increase in serum is transitory at myocardium

шений ритма сердца. Таким образом, выявлена связь уровня трI с известными предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов, страдающих ХСН.

У пациентов, завершивших шестимесячный период наблюдения, уровень трI коррелировал с развитием комбинированной конечной точки.

Кардиоспецифичность сердечных тропонинов значительно выше, чем у миоглобина и МВ-КФК. При повреждении миокарда повышение содержания этих соединений в сыворотке является транзиторным. Кроме того, повышение их концентраций может быть следствием повреждения клеточных мембран и утечки цитозоля. В нашем исследовании была продемонстрирована взаимосвязь между содержанием миоглобина в сыворотке и тяжестью ХСН. Вместе с тем активность сывороточной МВ-КФК у обследованных пациентов не превышала верхнего порога нормальных значений, значимых корреляций уровня данного маркера с тяжестью состояния пациентов выявлено не было.

У пациентов с ишемической этиологией ХСН причиной повышения уровня кардиоспецифических биомаркеров могут быть повторные эпизоды ишемии миокарда, однако уровень тропонинов повышается и

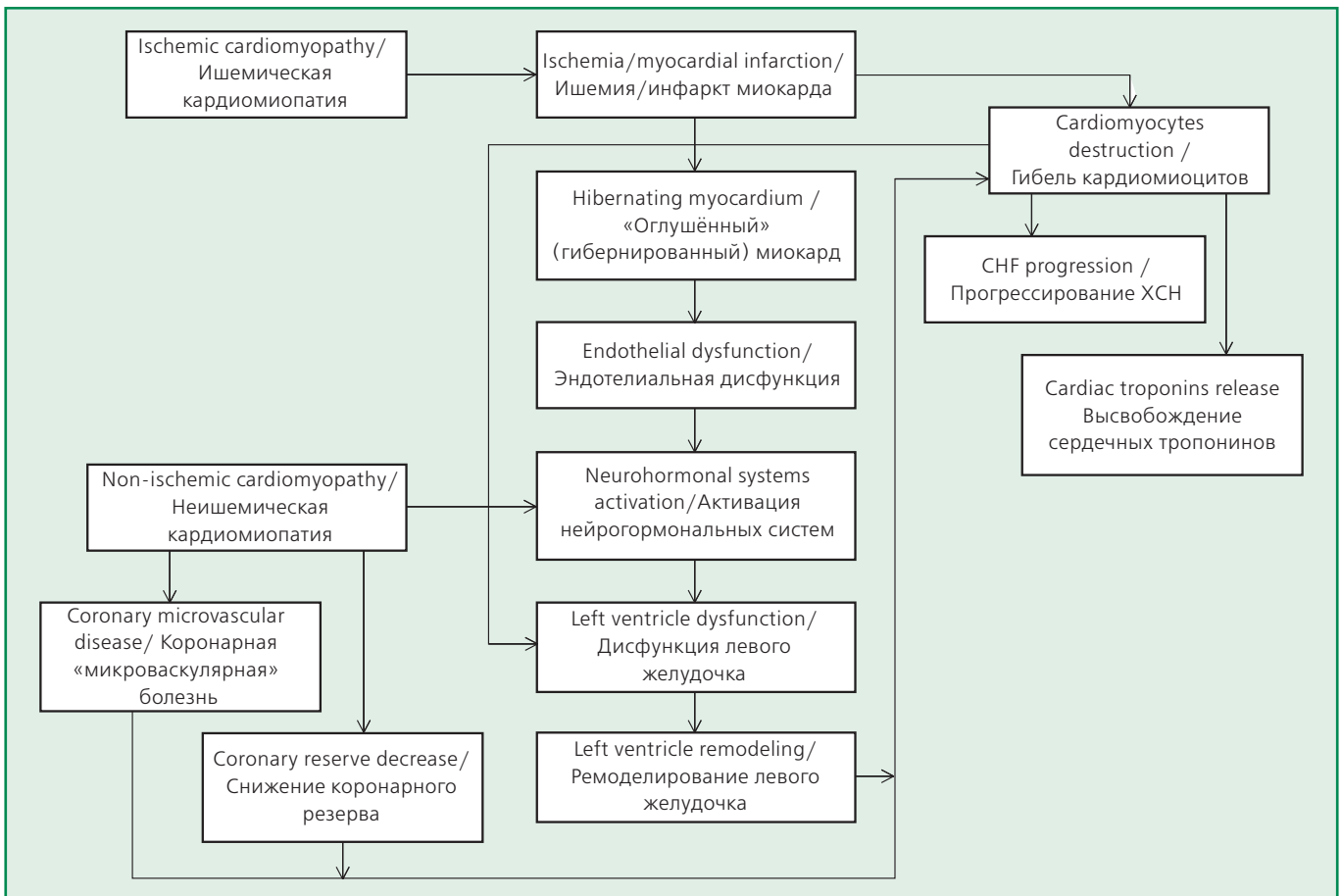


Figure 5. Mechanisms of cardiomyocytes destruction at chronic heart failure progression (by Del Carlo CH, O'Connor CM) [7].
Рисунок 5. Механизмы гибели кардиомиоцитов на фоне прогрессирования хронической сердечной недостаточности (по Del Carlo CH, O'Connor CM [7])

lesion. Moreover, concentrations of these agents can rise due to cellular membrane lesion and cytosol leakage. Our study demonstrated correlation between myoglobin level in serum and CHF severity. At that, MB-CPK concentration in serum in examined patients did not exceed the upper threshold of normal values, and no significant correlation of this marker level with severity of patients' state was found.

Repeated episodes of myocardial ischemia can be a reason of cardiospecific markers increase in patients with ischemic CHF, however troponins level rises in patients with other CHF etiologies as well. A number of experimental CHF models showed that CHF causes coronary microcirculation and subendocardial perfusion damaging, which results in cardiomyocytes apoptosis and LV remodeling [1].

Results of our study, as well as other research data, [6] demonstrate correlation between cardiac troponins concentration in serum, CHF severity and prognosis in CHF patients. Troponins concentration in CHF patients rises due to persistent cardiomyocytes destruction, coming with this syndrome (Fig.5). However, exact mechanism of this phenomenon is not studied yet.

Conclusion

The obtained data can change CHF patients management. In particular, cardiospecific markers evaluation can facilitate cardio-vascular risk stratification. Besides, estimation of troponins concentration in serum dynamics in specific treatment will help to correct drugs therapy. Further research work is necessary to solve this problem.

The study received the grant for the young scientists of the President of the Russian Federation.

у больных ХСН, развившейся вследствие иных причин. На ряде экспериментальных моделей сердечной недостаточности было продемонстрировано, что при ХСН происходит нарушение коронарной микроциркуляции и субэндокардиальной перфузии, следствием чего является апоптоз кардиомиоцитов на фоне ремоделированного ЛЖ [1].

На основании полученных нами результатов, а также данных литературы [6] можно сделать вывод о существовании связи между содержанием сердечных тропонинов в сыворотке, тяжестью течения ХСН и прогнозом этих пациентов. Повышение уровня тропонинов у больных ХСН связано с постоянной гибелью кардиомиоцитов, имеющей место при данном синдроме (рис. 5), однако точные механизмы этого феномена до сих пор не изучены.

Заключение

Полученные данные могут служить основой для изменения подхода к ведению пациентов, страдающих ХСН. В частности, определение уровней кардиоспецифических биомаркеров может оказать помощь в стратификации сердечно-сосудистого риска пациентов. Кроме того, при выявлении динамики сывороточных концентраций сердечных тропонинов на фоне специфической терапии можно будет корректировать медикаментозное ведение пациентов с ХСН. Однако для решения этой проблемы требуется проведение дальнейших исследований.

Исследование проведено при поддержке гранта Президента РФ для молодых ученых.

References/Литература

1. Missov E., Calzolari C., Pau B. Circulating Cardiac Troponin I in Severe Congestive Heart Failure. *Circulation* 1997; 96(9): 2953-2958.
2. Beltrami C.A., Finato N., Rocco M. et al. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation* 1994;89(1):151-163.
3. Schaper J.S., Froede R., Hein S. et al. Impairment of the myocardial ultrastructure of the cytoskeleton in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991;83(2):504-514.
4. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al.; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(3):225-37.
5. Missov E., Calzolari C. Elevated cardiac troponin I in some patients with severe congestive heart failure [abstract]. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:A405.
6. Napalkov D.A., Golovenko E.N., Sulimov V.A. Prognostic value of cardiac troponins in patients with chronic heart failure. *Lechashij vrach* 2009; 2: 14-16. Russian. (Напалков Д.А., Головенко Е.Н., Сулимов В.А. К вопросу о прогностической значимости уровня сердечных тропонинов у больных хронической сердечной недостаточностью. *Лечащий врач* 2009; 2: 14-16)
7. Del Carlo C.H., O'Connor C.M. Cardiac troponins in congestive heart failure. *Am Heart J* 1999;138(4 Pt 1):646-53.

Received/Поступила 30.06.2010
Accepted/Принята в печать 03.08.2010