

**ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф.
В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской
Федерации**

Кафедра кардиологии и клинико-функциональной диагностики ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Г.В.Матюшин

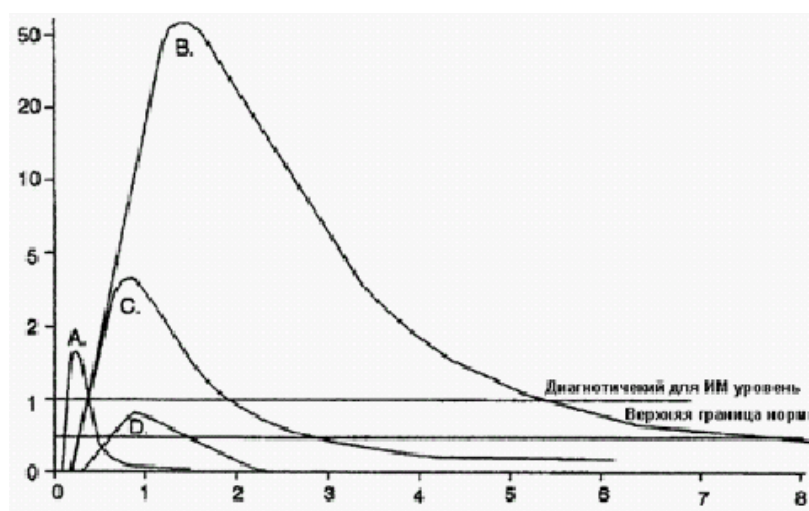
РЕФЕРАТ

Клиническая биохимия маркеров острого инфаркта миокарда

**Выполнил: ординатор 1 года
Якубович Григорий Валерьевич**

Красноярск, 2021

Идеальный биохимический маркер должен обладать наивысшей специфичностью и чувствительностью в отношении некроза миокарда, в течение короткого времени после начала симптомов ИМ достигать в крови диагностически значимого уровня, этот уровень должен сохраняться в течение многих дней. В настоящее время маркера, полностью отвечающего всем этим требованиям, не существует, поэтому для диагностики ИМ рекомендуется параллельно использовать два маркера - "ранний" и "поздний". Содержание "раннего" маркера при ИМ диагностически значимо повышается в крови в первые часы заболевания, "поздний" - достигает диагностически значимого уровня только через 6-9 ч, но обладает высокой специфичностью в отношении некроза миокарда. Кривые, иллюстрирующие изменение содержания в крови больных ИМ большинства маркеров некроза миокарда, представлены на рисунке.



А - раннее высвобождение миоглобина

В - сердечный тропонин после "классического" острого ИМ;

С - МВ-фракция КФК после острого ИМ;- сердечный тропонин после микроинфаркта.

Необходимо обращать внимание на результаты, которые не вписываются в общую картину, не коррелируют друг с другом. В большинстве случаев эти результаты совпадают, будучи истинно положительными (болезнь есть, и тест ее подтверждает) или истинно отрицательными (болезни нет, и тест ее исключает). Однако результаты могут быть и ложноотрицательными (болезнь есть, но тест ее исключает), и ложноположительными (болезни нет, но тест ее подтверждает). Вероятность положительного результата диагностического теста в присутствии болезни называют чувствительностью метода, а вероятность отрицательного результата в отсутствии болезни - его специфичностью.

Исследуемое вещество	Чувствительность, %	Специфичность, %
Аспаргатаминотрансфераза	85–97	48–68
Креатинкиназа общая	98–100	87–88
- через 4 ч	90	89
- через 10 ч	59	83
Креатинкиназа MB	94–100	88–100
- через 4 ч	16	87
- через 10 ч	53	87
Креатинкиназа MB (flavex)	94–100	88–100
- через 4 ч	49	84
- через 10 ч	76	79
ЛДГ общая	87	88
ЛДГ 1	40–90	85
Миоглобин	75–95	70
Тропонин I	>98	90
- через 4 ч	50	100
- через 10 ч	100	100
- через 7 сут	84	100
Тропонин I	>98	95

Биохимические маркеры некроза миокарда

Некроз миокарда сопровождается высвобождением структурных белков и других внутриклеточных макромолекул в

интерстициальное пространство вследствие нарушения целостности клеточных мембран. В число этих биомаркеров миокардиального некроза входят сердечный тропонин I и T (сTnI и сTnT), КК, миоглобин, лактатдегидрогеназа и другие.

Исходя из большей чувствительности и тканевой специфичности в сравнении с другими известными биомаркерами некроза, предпочтительным биомаркером для выявления повреждения миокарда считается сердечный тропонин.

Тропонин - регуляторный глобулярный белок, состоящий из трех субъединиц, который участвует в процессе мышечного сокращения. Содержится в скелетных мышцах и сердечной мышце, но не содержится в гладкой мускулатуре.

Тропонин присоединен к белку тропомиозину и расположен в желобке между актиновыми нитями в мышечном волокне. В расслабленной мышце тропомиозин блокирует место присоединения миозиновой головки к актину, предотвращая таким образом мышечное сокращение. Когда на мышечную клетку подается потенциал действия, стимулируя её сокращение, кальциевые каналы открываются в саркоплазматический ретикулум (sarcoplasmic reticulum) и выпускают ионы кальция в саркоплазму. Часть этого кальция присоединяется к тропонину, вызывая его структурное изменение, в результате которого тропомиозин сдвигается таким образом, что миозиновая головка может присоединиться к актиновой нити и вызвать мышечное сокращение.

Тропонин содержится в скелетных мышцах и сердечной мышце, но некоторые элементы тропонина могут отличаться в разных типах мышечной ткани. Главное из этих отличий в том, что тропонин C в

составе тропонина в скелетных мышцах имеет четыре места присоединения ионов кальция, тогда как у тропонина сердечной мышцы таких мест три.

Тропониновый комплекс, регулирующий процесс мышечного сокращения состоит из трех субъединиц: Т, I и С.

Тропонин С - может связывать кальциевые ионы Ca^{2+} , производя структурные изменения в тропонине I. Этот белок похож на кальмодулин по строению.

Тропонин Т - связывается с тропомиозином, образуя с ним тропонин-тропомиозиновый комплекс.

Тропонин I - связывается с актином в тонких филаментах, удерживая таким образом тропонин-тропомиозиновый комплекс на месте, он также служит ингибитором актомиозиновой Mg-АТФазы, препятствует взаимодействию актина и миозина, когда ионы кальция не связаны с тропонином С.

Сердечные тропонины и тропонины скелетных мышц имеют различную аминокислотную последовательность, что позволяет создавать высокоспецифичные диагностикумы для определения концентрации сердечных тропонинов I и Т (сТн Т) в сыворотке крови .

Молекулярная масса сТн Т составляет 37 кДа, сТн I -23,8 кДа. Сердечные тропонины при ИМ обычно достигают в крови больных диагностически значимого уровня через 6 ч после начала симптомов, повышенный их уровень сохраняется в дальнейшем в течение 7-14 сут, что делает их удобными для поздней диагностики ИМ .

Для диагноза острого, развивающегося или недавнего ИМ требуется выявление характерного подъема или снижения уровня биомаркера некроза в сочетании с клиническими признаками (симптомы или ЭКГ) того, что причиной повреждения миокарда является ишемия. Поскольку распознавание ИМ важно для прогноза и лечения, определение биомаркеров некроза показано для всех больных с подозрением на ОКС. В отличие от КК, сТnI и сТnT имеют изоформы, являющиеся уникальными для кардиомиоцитов, и их можно определять при использовании моноклональных антител, специфичных к эпитопам сердечной формы. Преимущества сердечного тропонина перед другими биомаркерами установлены в клинических исследованиях. Определение сердечного тропонина связано с меньшим числом ложноположительных результатов в условиях сопутствующего повреждения скелетных мышц, например, после травмы или хирургической операции, а также обеспечивает наилучшее выявление повреждения миокарда, когда концентрация КК-MB нормальна или увеличена в минимальной степени. Более того, связь между повышенной концентрацией сердечного тропонина и увеличением риска повторных эпизодов нарушений работы сердца у больных с нормальным уровнем КК-MB в сыворотке крови и подозрением на ОКС подтверждает клиническую значимость определения тропонина в крови у пациентов, у которых ранее установили диагноз нестабильной стенокардии.

Тропонин I и Тропонин T - компоненты сократительного аппарата, т.е. структурно связанные белки кардиомиоцитов. Тогда как растворенные в цитозоле белки (миоглобин) относительно быстро вымываются из зоны некроза, деструкция сократительного аппарата более продолжительна во времени, так что увеличение

содержания тропонина определяют до 8-10 дней после острого приступа.

В тех случаях, когда определение сердечного тропонина невозможно, наилучшей альтернативой служит определение КК-MB.

Креатинкиназа - это фермент, катализирующий из АТФ и креатина высокоэнергетическое соединение креатинфосфат, который расходуется организмом при увеличенных физических нагрузках. Содержится в клетках сердечной мышцы, скелетной мускулатуры, головного мозга, щитовидной железы, легких. Наибольшее клиническое значение имеют следующие изоферменты (фракции) креатинкиназы: КК-MB (сердечный изофермент, изменяющийся при повреждении клеток миокарда), КК-BB (мозговой изофермент, отражающий патологию клеток головного мозга), КК-MM (мышечный изофермент, находящийся в скелетных мышцах).

Хотя общая КК является чувствительным маркером повреждения миокарда, у него невысокая специфичность из-за высокой концентрации КК в скелетных мышцах при сравнении с кардиомиоцитами. Благодаря более высокой концентрации в сердечных миоцитах при сравнении с миоцитами скелетных мышц изофермент MB -креатинкиназы обеспечивает лучшую чувствительность и специфичность при сравнении с общей КК. Тем не менее КК-MB составляет 1- 3% креатинкиназы скелетных мышц и присутствует в минимальных количествах в кишечнике, диафрагме, матке и предстательной железе. В связи с этим специфичность определения КК-MB может быть снижена при значительных повреждениях этих органов, особенно скелетных мышц. Для большей специфичности выявления острого ИМ важны серийные определения, свидетельствующие о характерном повышении и/или снижении уровня данного маркера. Доля КК-MB среди общей КК,

превышающая 5-6%, является специфичным признаком некроза миокарда. Однако хроническая почечная недостаточность, травматичные операции, гипотиреоз, некоторые онкологические заболевания, инсульты, миастении могут привести к повышенному уровню КК-МВ в крови и гипердиагностике ИМ. Альтернативу повреждению сердечной мышцы следует искать, когда КК-МВ повышена при концентрации тропонина ниже 99 процентиля. Определение массовой концентрации КК-МВ обладает высокими аналитическими и диагностическими рабочими характеристиками, в связи с чем оно явно предпочтительнее при сравнении с определением активности КК-МВ.

Общую КК, лактатдегидрогеназу и аспаратаминотрансферазу, при всем их большом историческом значении, не следует использовать для диагностики ИМ, потому что они характеризуются низкой специфичностью в отношении повреждения сердечной мышцы, и в настоящее время имеются более специфичные альтернативные биомаркеры некроза.

У миоглобина из-за его высокой концентрации в скелетных мышцах имеются такие же ограничения, как и у этих маркеров. Однако, благодаря его низкой молекулярной массе и, следовательно, быстрому повышению при некрозе миокарда, он сохранил свою ценность в качестве маркера очень раннего ИМ. Содержание миоглобина при ИМ повышается в сыворотке крови наиболее рано - в пределах 2 ч после возникновения симптомов. Он в неизменном виде выводится мочой и к 24-му часу с момента начала симптомов исчезает из кровотока

Клинические исследования показывают, что сочетанное применение миоглобина и более специфичных маркеров некроза миокарда (сердечный тропонин или КК-МВ) может быть полезным для раннего исключения возможности ИМ. Показано, что стратегии использования нескольких маркеров, включая миоглобин, выявляют больных с ИМ быстрее, чем лабораторное определение одного маркера. Однако это потенциальное преимущество миоглобина может сойти на нет из-за появления современных подходов к определению границ для принятия решения и из-за повышения чувствительности новых методов определения тропонина. Изоформы КК-МВ также можно использовать в качестве раннего индикатора ИМ, но в настоящее время их не определяют в связи с тем, что необходимые для их выявления тест-системы не производятся.

Сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты

В последние десятилетия внимание исследователей обращено на сердечную форму белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК). Впервые предложение использовать сБСЖК в качестве маркера ИМ было высказано J. Glatz и соавт. 10 лет назад.

сБСЖК по последовательности аминокислот идентичен БСЖК, содержащемуся в поперечнополосатой мышечной ткани скелетных мышц, однако представлен в скелетной мускулатуре в минимальном количестве. Максимальное количество сБСЖК находится в ткани миокарда - 0,5 мг/г. Единственная мышца, в которой имеется относительно большое количество сБСЖК, - это диафрагма (примерно 25% от содержания в ткани миокарда). Некоторое количество сБСЖК содержится в тканях аорты, и можно предположить, что содержание его повышается, в крови при расслаивающейся аневризме аорты. Согласно данным T. Borhers и соавт., в цитоплазме содержится 3,18 мкг сБСЖК на 1 мг белка, в

митохондриях - 0,18 мкг, а в ядре - 0,03 мкг. Так как сБСЖК в основном свободно расположен в цитоплазме клеток, в случае повреждения клеточной мембраны кардиомиоцита он быстро попадает в кровоток. В крови здоровых людей циркулирует небольшое количество сБСЖК. Было выявлено, что в крови у женщин уровень сБСЖК достоверно ниже, чем у мужчин (0,7 мкг/л против 1,2 мкг/л; $p < 0,005$). Различие в содержании в крови сБСЖК между мужчинами и женщинами, по-видимому, связано с большей мышечной массой у первых. Опубликованы результаты нескольких исследований, демонстрирующие преимущества определения содержания сБСЖК перед определением другого раннего маркера некроза миокарда - миоглобина. Кинетика содержания БСЖК в крови больных ИМ сходна с кинетикой миоглобина. Его содержание при ИМ повышается в первые 3 ч после начала симптомов и возвращается к нормальному значению через 12-24 ч. Несмотря на то что содержание сБСЖК в миокарде меньше, чем содержание миоглобина (0,5 мг/кг против 2,5 мг/кг), минимальная определяемая концентрация сБСЖК в 15 раз ниже, чем минимальная определяемая концентрация миоглобина (2 мкг/л против 32 мкг/л). Этим обусловлено преимущество в чувствительности сБСЖК по сравнению с миоглобином при выявлении некроза миокарда.

В исследовании J. Glatz и соавт. у 83 пациентов с подтвержденным в дальнейшем ИМ при поступлении в стационар (в пределах 6 ч после начала заболевания) определялось содержание БСЖК и миоглобина в крови. Чувствительность сБСЖК при выявлении некроза миокарда оказалась выше, чем миоглобина (78 и 53% соответственно; $p = 0,05$). Самым большим на сегодняшний день является многоцентровое исследование сБСЖК у больных с ОКС, проведенное А. Wu и соавт.. С целью сравнения диагностического

значения определения сБСЖК, миоглобина, сердечного тропонина I (сТн I) и МВ-КФК в ранние сроки ИМ у 460 больных с подозрением на ОКС при поступлении и далее через 4 ч в течение 16ч производилось серийно взятие крови для определения уровней сБСЖК, сТн I и МВ-КФК. Значения содержания в крови маркеры рассматривались как диагностически значимые, если превышали 12 мкг/л для сБСЖК, 84 мкг/л для миоглобина, 4 мкг/л для МВ-КФК и 0,9 мкг/л для сТн I-В. В дальнейшем у 95 больных был диагностирован ИМ" согласно критериям ВОЗ. При первом взятии крови после поступления больных в стационар чувствительность в отношении выявления ИМ для БСЖК составила 39%, специфичность - 95%. В эти же сроки чувствительность миоглобина не превышала 28% [35]. К сожалению, не было опубликовано данных сравнения уровней сБЖК и сТнI в первые часы ИМ. Несмотря на то что среди больных, включенных в исследование, основную часть составляли больные с нестабильной стенокардией, не опубликованы данные о содержании у них в крови сБСЖК. Прогностическое значение повышенных уровней биомаркеров также не оценивалось [35]. В 2000 г. на ежегодном конгрессе Европейского кардиологического общества был представлен доклад, посвященный методике быстрого определения сердечного БСЖК в крови больных с подозрением на ОКС. Для проведения теста необходимо 80 мкл плазмы. Оптический считыватель обеспечивает точный количественный результат в течение 5 мин. При применении этой методики можно будет в первые минуты контакта с пациентом выявить некроз миокарда [38].

Таким образом, определение содержания сБСЖК в крови больных с ОКС с целью раннего выявления некроза миокарда представляется перспективным. Однако из-за небольшого количества исследований нет единого мнения экспертов в

отношении целесообразности определения сБСЖК при ОКС и он пока не рекомендован для использования в широкой клинической практике.

Оптимальное время получения материала

Оптимальное время получения материала для определения биомаркеров ИМ зависит от свойств доступных для лаборатории биомаркеров и от факторов, относящихся к самим больным (время и длительность симптомов до обследования и общая вероятность ОКС). КК-МВ начинает возрастать в пределах 3-4 часов после начала повреждения миокарда и снижаться до нормальных значений к 48-72 часам. Уровень сердечного тропонина повышается так же, как и КК-МВ, но остается повышенным до 4-7 дней в случае сТnI и до 10-14 дней в случае сТnT. Причина различий состоит в том, что за первоначальным высвобождением сердечного тропонина из цитоплазмы клеток (3-8%) следует более медленное выделение тропонина из распадающихся сердечных миофиламентов. Напротив, концентрация миоглобина начинает расти уже через час после начала повреждения миоцитов и возвращается к норме в пределах 12-24 часов. Подобная кинетика повышения уровня КК=МВ и сердечного тропонина в сыворотке крови обычно не позволяет определить некроз миокардиоцитов очень рано (1-3 ч) и задерживает достижение максимальной чувствительности этими маркерами до 6 и более часов после начала ИМ. Точно определить время развития заболевания на основании жалоб пациента часто бывает весьма проблематично. Поэтому чтобы обеспечить достаточную чувствительность выявления ИМ, у большинства пациентов кровь

следует брать для исследования при первичном обследовании в больнице и через 6-9 часов после него (если только точное время развития симптомов неизвестно). С учетом совершенствования методов определения тропонина считается, что тестирование в сроки до 6-9 часов после появления симптомов обеспечивает оптимальную чувствительность в большинстве случаев. Однако, если первые анализы дали отрицательные результаты, но при этом имеются веские или умеренные клинические основания подозревать ИМ, или если предполагаемые ишемические эпизоды повторяются, следует рассматривать возможность повторных анализов в период от 12 до 24 часов. Среди больных с повышением сегмента ST такое серийное определение увеличивает долю случаев с выявленным повреждением миокарда от 49 до 68% на сроке 8 часов и повышает точность оценки риска. Более частое раннее определение сердечного тропонина и/или КК-MB, особенно в сочетании с миоглобином, можно рассматривать как подход к раннему выявлению ИМ и его лечению. Ценность этой стратегии, как и использование изменения уровня маркеров некроза при повторном определении через каждые два часа, также показана в некоторых исследованиях, посвященных возможности ускоренного исключения возможности ИМ.

Исследуемое вещество	Начало увеличения активности, ч	Максимум увеличения активности, ч	Возвращение к норме, сут	Кратность увеличения
АСТ	5-6	24-48	4-7	2-20
СК	2-4	24-36	3-6	3-30
СК-MB	2-4	12-18	2-3	До 8
ЛДГ	8-10	48-72	6-15	До 8
ЛДГ1	8-10	30-72	7-20	До 8
Миоглобин	0,5-2	5-12	0,5-1	До 20
Тропонин T	3,5-10	12-18	7-14	До 300
Тропонин I	4-10	18-30	5-10	До 300