

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Красноярский
государственный медицинский университет имени профессора В.
Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской
Федерации.

Кафедра факультетской терапии с курсом ПО

Реферат «Диагностика инфаркта миокарда».

Выполнила врач-ординатор терапевт 2 года
Журавлева Е.А.
Проверила КМН, доцент Верещагина Т. Д.

Красноярск 2020 год

Введение

Под инфарктом миокарда (ИМ) подразумевают некроз отдельных участков сердечной мышцы на почве острой ишемии, возникшей в результате несоответствия коронарного кровообращения потребностям миокарда в кислороде

Частота ИМ колеблется в значительных пределах, имея тенденцию к росту, и составляет, по данным ВОЗ, от 8,5 до 30,0 на 10 тысяч человек. В связи с тяжелым течением, высокой инвалидизацией и летальностью (общая летальность в острейшем, остром и подостром периодах ИМ составляет около 30%) своевременная диагностика этого заболевания является одной из актуальных проблем современной кардиологии.

Использование программы лабораторной диагностики, выявление критериев степени тяжести, контроль эффективности лечения, прогнозирование исхода ИМ, по данным лабораторных тестов, несомненно, внесет дополнительный вклад в повышение эффективности борьбы с этим заболеванием.

В основе программы лабораторной диагностики ИМ лежит исследование активности ферментов сыворотки крови.

1 Патогенез инфаркта миокарда

Самой частой причиной инфаркта миокарда является атеросклероз коронарных сосудов. Именно из-за атеросклеротического повреждения коронарных артерий в них создаются условия для дальнейшего развития облитерирующих тромбов.

Одной из важнейших причин, из-за которых начинается местный внутрикоронарный процесс тромбообразования, является коронароспазм. При развитии коронароспазма происходит разрушение атероматозной бляшки находящейся в коронарной артерии. Из разорванной атероматозной бляшки в окружающую кровь поступают тканевые факторы свертывания крови. Это в первую очередь - тканевой тромбопластин.

Тромбопластин переводит протромбин в его активную форму - в тромбин. Затем уже с помощью тромбина от молекул фибриногена отщепляются их боковые фрагменты, называемые β -фибриногеном. Оставшаяся центральная часть молекулы носит название фибрин-мономера. В дальнейшем происходит полимеризация фибрин-мономеров в макромолекулу растворимого фибрина. И наконец, - под влиянием фибриназы (фибрин-стабилизирующего фактора системы свертывания крови), происходит превращение растворимого фибрина в нерастворимый фибрин.

Весь процесс от начала до образования облитерирующего коронарную артерию тромба занимает от нескольких минут до нескольких часов. Однако, следует подчеркнуть, что в большинстве случаев от разрыва атероматозной бляшки до формирования плотного облитерирующего тромба проходит около 30 - 60 минут. Именно данный срок и определяет в большинстве случаев тактику ангиохирурга по селективному (внутрикоронарному) лизированию тромба. В тех же случаях когда тромб облитерировал коронарную артерию, то по прошествии 45 минут в зоне кровоснабжения сердечной мышцы этой артерией происходит ишемический некроз. Уже с момента внутрикоронарного тромбообразования происходит ответная реакция фибринолитической системы человека и начинаются процессы аутолиза этого тромба. Интенсивность этих процессов такова, что у 70 процентов больных через сутки - двое происходит полное разрушение тромба. Следует отметить, что собственный аутолитический процесс в организме человека медленен, и тромбоз коронарных артерий неуклонно заканчивается некрозом миокарда. С момента развития некроза данная некротическая зона запускает процессы резорбции и параллельно запускает процессы развития соединительной ткани вместо некротизированных масс. Процесс резорбции обычно клинически может проявляться, начиная со вторых суток от развития инфаркта

миокарда. Процесс замещения соединительной тканью зоны некроза означает финал патогенеза инфаркта миокарда в виде развития постинфарктного рубца.

2 Немного о ферментах вообще и их роли в организме

Ферменты, или энзимы - специфические белки, выполняющие в организме функции биологических катализаторов, т.е. веществ, ускоряющих течение различных химических реакций. Ферменты присутствуют во всех живых клетках. Они катализируют все жизненные процессы. Дыхание и работа сердца, рост и деление клеток, мышечное сокращение, переваривание и усвоение пищи, синтез и распад всех биологических веществ, в т.ч. и самих ферментов, обусловлены быстрым и бесперебойным функционированием определенных ферментных систем. Другими словами, совокупность ферментативных реакций, строго локализованных в клетках и органах, составляет молекулярную основу жизнедеятельности организма.

Основным отличием ферментов от химических катализаторов является высокая специфичность их действия, т.е. каждый фермент действует на определенное вещество или на химическую связь определенного типа.

Напр., фермент лактаза расщепляет только молочный сахар - лактозу с образованием глюкозы и галактозы, а амилаза действует только на полисахариды - гликоген и крахмал. Высокая специфичность ферментов играет важную биологическую роль, т.к. благодаря этому свойству ферментов в организме происходит последовательное расщепление сложных веществ до более простых, которые или всасываются в кишечнике, или выводятся из организма.

Напр., белки пищи вначале расщепляются протеолитическими ферментами - пепсином, трипсином и химотрипсином на крупные фрагменты полипептидной природы. Эти полипептиды в кишечнике под действием ферментов пептидаз расщепляются до аминокислот, которые всасываются в кровь и разносятся кровотоком в различные органы, где используются для синтеза белков, специфичных для данного организма.

Первый ферментный препарат (экстракт из проростков ячменя, способствующий превращению крахмала в сахар) был получен в 1814 г. академиком Петербургской академии наук К. С. Кирхгофом. Позднее активное начало этого экстракта получило название фермента диастазы или амилазы. Работы К. С. Кирхгофа послужили основой для использования ферментов в пищевой промышленности - получения патоки и глюкозы из крахмала.

В течение длительного времени не удавалось выделить ферменты в виде индивидуальных веществ, поэтому химическая природа их была неизвестна. Значительным стимулом к исследованиям в этом направлении явились работы русского биохимика А. Я.

Данилевского, который впервые разделил амилазу и трипсин сока поджелудочной железы. Предложенный А. Я. Данилевским метод адсорбции ферментов на гидроокиси алюминия послужил основой для дальнейших разработок препаративных методов получения очищенных препаратов индивидуальных ферментов. В конце 20-х гг. XX в. амер. биохимиками Д. Самнером и Д. Нортропом впервые были получены в кристаллическом виде ферменты - уреаза и пепсин. Эти работы, окончательно доказавшие белковую природу ферментов, послужили началом нового этапа в развитии препаративной химии ферментов. В настоящее время известно свыше полутора тысяч ферментов, из которых более ста получены в кристаллическом состоянии, т.е. в наиболее очищенном виде.

Содержание подавляющего большинства ферментов в органах и тканях настолько мало, что делает затруднительным определение их содержания в абсолютных количественных величинах (напр., в миллиграммах). Поэтому о содержании ферментов в том или ином органе судят по его активности. За единицу активности ферментов принимается такое его количество, которое в одну минуту катализирует превращение определенного количества субстрата - активность ферментов в биологических жидкостях, напр., в сыворотке крови,

принято выражать в единицах активности на 1 мл жидкости.

Действие ферментов зависит от ряда факторов, среди которых наиболее важны температура и реакция среды. Для большинства ферментов человека и теплокровных животных оптимум действия наблюдается при $+37 - +38^{\circ}$, т.е. при температуре тела. Широкие границы температурного оптимума для ферментов связаны с приспособительными и защитными функциями организма при состояниях, сопровождающихся повышением общей температуры тела (лихорадка, различного рода инфекции и т.д.). Зависимость активности ферментов от температуры используется в медицинской практике, в частности в хирургии, для управления ходом химических реакций процессов обмена при некоторых экстремальных (неотложных) состояниях. Напр., при сложных оперативных вмешательствах, требующих временного отключения кровоснабжения оперируемых органов (напр., операции на сердце, мозге и крупных сосудах), в этих тканях возникает кислородная недостаточность, которая может привести к тяжелым и необратимым осложнениям. В этих условиях необходимо замедлить интенсивность обменных процессов, чтобы снизить потребление кислорода клетками. Это возможно при снижении активности ферментов за счет снижения общей температуры организма. Для этих целей хирургами предложен метод гипотермии, когда путем охлаждения тела больного добиваются снижения скорости ферментативных реакций, замедления обмена веществ, а, следовательно, потребления кислорода. Т.о. предотвращается кислородное голодание тканей, что особенно важно для мозга - органа, наиболее чувствительного к недостатку кислорода.

В нормальных физиологических условиях активность ферментов в биологических жидкостях, в первую очередь в сыворотке крови, относительно низка по сравнению с их активностью в тканях. При ряде заболеваний и неблагоприятных воздействиях на организм, сопровождающихся нарушением структуры клеток и проницаемости клеточных мембран, ферменты тканей поступают в большом количестве в кровь - развивается гиперферментемия. Основой гиперферментемии является также увеличение синтеза ферментов. При изменении оптимальных условий действия ферментов. под влиянием различных факторов (радиации, химических веществ, вирусов, бактерий и т. д.) наблюдается снижение активности ферментов в крови. Свойство ферментов чутко реагировать на различные воздействия используется в клинике в диагностических целях. Наиболее широкое применение получили методы определения активности ферментов в сыворотке крови. Ценность этих методов заключается в том, что они могут помочь диагностировать заболевание на самых ранних стадиях его развития.

Увеличение активности альдолазы в сыворотке крови наблюдается при эпидемическом гепатите, а характерные сдвиги в соотношении активности двух аминотрансфераз в сыворотке крови позволяют диагностировать на разных стадиях инфаркт миокарда и инфекционный гепатит. При мышечных дистрофиях отмечается значительное увеличение в сыворотке крови активности креатинкиназы. Большое значение при диагностике заболеваний почек имеет определение активности трансаминазы. Определение активности фермента лизоцима в биологических жидкостях используют для диагностики лейкемии и некоторых заболеваний почек (гломерулонефрита, невротического синдрома). Особенно большую популярность среди клиницистов получили методы определения количественного и качественного состава изоферментов различных ферментов.

Напр., характерные количественные и качественные изменения изоферментов лактатдегидрогеназы (ЛДГ) имеют место при инфаркте миокарда и инфекционном гепатите. Определение изоферментного спектра ЛДГ успешно применяют тогда, когда необходимо дифференцировать инфаркт миокарда и эмболию легочной артерии. Ферменты нашли применение не только в диагностике заболеваний, но и при лечении некоторых из них (энзимотерапия). Вскоре после открытия пепсина его стали применять как лекарственное средство при нарушении пищеварения. Довольно успешно применяются в клинике препараты трипсина и химотрипсина в качестве

противовоспалительных и противоотечных средств. Хорошо зарекомендовал себя фермент плазмин, особенно в комбинации с гепарином. Широкое применение в клинике нашли препараты гиалуронидазы (лидазы, ронидазы) для лечения процессов, связанных с разрастанием соединительной ткани при образовании келоидных рубцов. С этой же целью используются препараты коллагеназы, получаемой из бактерий и обладающей высокой протеолитической активностью по отношению к коллагеновым волокнам соединительной ткани. Этот фермент предотвращает образование грубых обезображивающих рубцов. Для лечения некоторых воспалительных заболеваний, в акушерской практике применяется лизоцим.

С лечебной целью используются и ингибиторы ферментов: ϵ -аминокапроновая к-та, трасилол и др.

Ферменты нашли самое широкое применение в практической деятельности человека.

3 Роль ферментов в диагностике инфаркта миокарда

Уровень активности сывороточных ферментов у здоровых лиц, время начала подъема, достижения максимальных значений у больных ИМ существенно зависят от метода определения активности и биохимической индивидуальности пациента. Для объективной оценки получаемых результатов в лаборатории рекомендуется иметь собственные цифры нормальных значений.

При выборе ферментативного теста необходимо сопоставлять время, прошедшее от момента появления клинических признаков ИМ у конкретного больного, с временем начала повышения и нормализации активности данного фермента у инфарктных больных. Например, нет никаких оснований для исследования активности КФК-МВ или концентрации миоглобина в сыворотке крови пациента, госпитализированного через 10 дней после единственного болевого приступа.

При поступлении больного в стационар в ранние сроки после появления клинических признаков ИМ желательно определить активность нескольких ферментов (КФК, ЛДГ, АсАТ, КФК-МВ, ЛДГ 1-2), в том числе и тех, активность которых, исходя из срока поступления, еще не повышена даже при наличии ИМ. Целью такого исследования является выяснение “исходного” (фоновое) уровня ферментемии сыворотки крови пациента. Наличие этой информации обеспечит в дальнейшем возможность объективной оценки индивидуальной динамики результатов ферментных тестов.

Оптимальный набор лабораторных тестов для обследования пациентов с первичным ИМ должен включать определение АсАТ, изоформ ЛДГ и один из тестов выбора (КФК общ., КФК-МВ, миоглобин, миоспецифический тропонин Т).

Наиболее высокую диагностическую значимость повышение ЛДГ-1 имеет в первые 16 - 20 ч ИМ, когда общая активность ЛДГ не превышает нормы. Увеличение активности ЛДГ-1,2 выше 200 МЕ/л в течение первых 3-х суток после появления болей позволяет диагностировать ИМ в 96% случаев и с такой же вероятностью исключить этот диагноз.

Диагностическим критерием является не только увеличение содержания в сыворотке крови изоферментов ЛДГ-1-2, но и изменение отношения ЛДГ-1/ЛДГ-2. У больных ИМ оно составляет 0,76 и выше против 0,45 - 0,74 у здоровых лиц. Чувствительность этого показателя как диагностического теста на острый ИМ составляет 95%, а специфичность - 90%; по диагностической эффективности он приближается к определению КФК-МВ.

Другие авторы отдают предпочтение определению отношения ЛД-1/ЛДГ-4 и ЛДГ-1/ЛДГобщ. Так, ЛД-1/ЛДГ-4, у больных ИМ возрастает в 1,7 раза через 36 ч от начала болевого приступа, в то время как у пациентов с сердечной недостаточностью и немиокардиальным инфарктом оно не изменяется в течение 108 ч.

При анализе результатов тестов необходимо помнить о том, что повышение активности ЛДГ-1-2, концентрации миоглобина не является абсолютным диагностическим критерием ИМ и может иметь место у больных с острой коронарной ишемией без формирования

участков некроза миокарда. В этом случае максимальные значения активности превышают нормальную величину не более чем в два раза, а нормализация наступает в течение 10 - 12 ч. У некоторых больных с тромбоэмболией легочной артерии определяется небольшое, скоропреходящее повышение активности сывороточной КФК и изоферментный профиль ЛДГ, типичный для острого ИМ.

Дополнительным критерием для постановки диагноза ИМ с увеличенной активностью КФК и АсАТ является величина отношения КК/АсАТ. Если это отношение больше 14, 20 и 25 при активности КК до 1200 МЕ/л, 1201 - 2000 МЕ/л и выше 2000 МЕ/л, соответственно, то с достоверностью 95% можно говорить о наличии у пациентов ИМ. Необходимо отметить, что диагностическая чувствительность определения КФК-МВ и изоформ ЛДГ зависят от используемого метода. Для КФК-МВ чувствительность в обнаружении ИМ при исследовании фермента с помощью хроматографии на ДЭАЭ-сефадексе и методом электрофореза в агарозном геле составляла 25 и 45% в первые 8 ч, через 32 ч после наступления ИМ, соответственно, 80 и 89%. Электрофоретический метод определения изоформ ЛДГ является наиболее чувствительным и информативным.

В последние годы важное для диагностики ИМ значение придается определению в крови уровня кардиоспецифического тропонина Т (кТрТ) - полипептида, входящего в состав миофибрил кардиомиоцитов и являющегося маркером разрушения клетки.

В крови здоровых людей уровень кТрТ не превышает 0,2 - 0,5 мкг/л; содержание, превышающее нормальные величины, свидетельствует о поражении сердечной мышцы. Развитие острого ИМ сопровождается обширным разрушением кардиомиоцитов и значительным выбросом в кровь кТрТ, уровень которого может повышаться в 20 - 400 раз. Количество кТрТ в крови увеличивается пропорционально обширности и глубине ИМ и обнаруживается уже через 3 - 4 ч после начала болевого приступа. Максимальный уровень кТрТ определяется на 3 - 4 сут., в течение недели содержание его остается высоким, а затем постепенно снижается, оставаясь повышенным до 10 - 18 дня. Специфичность определения кТрТ в крови при остром ИМ достигает 90 - 100% и превосходит специфичность для КФК, ЛДГ, миоглобина, приближаясь к таковой для легких и тяжелых цепей миозина, фракции КФК-МВ.

Интервал абсолютной диагностической чувствительности при ИМ для кТрТ составляет 125 - 129 ч, для КФК и ЛДГ - 22 и 70 ч, соответственно. Уровень тяжелых цепей миозина начинает повышаться только с середины 2-х суток, превышая исходные значения в 5 - 6 раз, и снижается через неделю после возникновения острого ИМ.

Для диагностики ИМ можно использовать и другие лабораторные тесты. Например, у 87% больных ИМ обнаружено снижение концентрации железа в сыворотке крови на 50 - 85% в первые 24 - 48 ч. Падение концентрации железа совпадало по времени с изменением изоферментного спектра ЛДГ, но наблюдалось позже увеличения активности КФК-МВ. Тест по своей чувствительности (88%) аналогичен первому из упомянутых ферментных тестов, а по специфичности (79%) - второму.

Диагностические тесты группы 2 являются показателями прежде всего выраженности цитолиза В зависимости от реальных возможностей лаборатории с этими целями может быть использован любой из приведенных тестов. Приоритетным в этом плане является определение активности ККобщ, КК-МВ, ЛДГ1-2, концентрации миоглобина и кТрТ. Результаты динамического наблюдения за активностью ферментов в первом периоде дают основание судить о стабильности размеров участка формирующегося некроза миокарда или об их прогрессирующем увеличении. О расширении зоны некроза с наибольшей специфичностью и чувствительностью свидетельствует появление 2-го пика гипермиоглобинемии, возникшей на фоне наметившейся тенденции к ее снижению. Результаты этих тестов, полученные во II и III периодах, позволяют контролировать дальнейшую динамику течения, диагностировать повторные ИМ и предсказывать развитие осложнений. О развитии повторного ИМ свидетельствует (кроме клинической картины) повторное возрастание уровня ферментемии. Наиболее чувствительными

тестами являются определение активности КФК-МВ и ЛДГ-1-2, концентрации миоглобина, кТрТ.

В типичных случаях острого ИМ активность сывороточной АсАТ становится выше нормального уровня через 6 - 12 ч после появления клинических признаков, достигает максимума (8 - 10 раз выше нормы) через 18 - 36 ч и возвращается к исходному уровню к 3 - 4 дню заболевания. Продолжительность гиперферментемии АсАТ (как и других ферментов) прямо пропорциональна степени максимального повышения. Когда подъем активности связан с сопутствующими патологическими процессами (хронический гепатит, панкреатит и др.), сроки, кратность и длительность гиперферментемии могут быть иными. Степень увеличения активности АсАТ не может однозначно характеризовать тяжесть поражения миокарда и в этом смысле имеет низкое прогностическое значение. Однако с целью диагностики и контроля за течением заболевания определение активности АсАТ не уступает по своей информативности КФК или ЛДГ-1-2-тесту. Недостатком его является значительно менее выраженный максимальный уровень гиперферментемии, на фоне которого труднее уловить и адекватно оценить динамические изменения активности; кроме того, повышение активности АсАТ наблюдается не у всех больных ИМ.

В типичных случаях острого ИМ активность ЛДГ сыворотки крови повышается через 24 - 48 ч, достигает максимума (2 - 10 раз выше нормы) к 3 - 6 дню и снижается до исходного уровня на 8 - 14 день болезни. Повторный подъем активности ЛДГ в период наметившегося ее спада может свидетельствовать как о повторном ИМ, так и быть следствием вторичного поражения паренхимы печени, возникшего вследствие снижения сократительной способности инфицированной сердечной мышцы. С учетом наибольшей продолжительности гиперферментемии ЛДГ определение активности этого фермента можно использовать для диагностики и наблюдения за течением ИМ у больных, поступивших в стационар через несколько дней после сердечного приступа.

Вторичное повышение ЛДГ-1/ЛДГ-5 является одним из лабораторных признаков повторного ИМ. Увеличение ЛДГ-2,3 или ЛДГ-3, или ЛДГ-2,5 с одновременным снижением ЛДГ-1/ЛДГ-2 связывают с наличием осложнений ИМ: кардиогенного шока, отека легких или сердечной недостаточности.

В типичных случаях ИМ активность КФК повышается к 4 - 8 ч, достигает максимума (в 2 - 10 раз выше нормы) на 1 - 2 сутки и снижается до исходного уровня к 3 - 5 суткам заболевания. Повторное увеличение активности КФК может явиться следствием повторного ИМ, приступа тахикардии, а также свидетельствовать о присоединении миокардита или перикардита. Величина активности КФК, как правило, коррелирует с тяжестью и размерами. У больных с крупноочаговым ИМ активность КФК нормализуется на 5 - 6 сут., мелкоочаговым - на 3 - 4 сут. В первые 12ч после болевого приступа активность фермента повышена в 89% случаев крупноочагового и в 62% случаев мелкоочагового. В первые 1 - 3 сут наиболее рациональным в организационном и диагностическом плане является определение активности КФК с интервалом в 12 ч. Увеличение активности КФК-МВ начинается через 4 - 6 ч, максимум активности (в 15 и более раз выше нормы) наблюдается к 12 - 18 ч, возвращение к исходному уровню через 40 - 56 ч от момента возникновения ИМ. В то же время у некоторых больных ИМ повышение активности миокардиального изофермента КФК выявлялось через 24 - 36 ч после развития заболевания, а нормализация активности - на 5 - 7 сут.

Изменение уровня КФК-МВ можно использовать для оценки размеров поражения сердечной мышцы. При осложнении ИМ сердечной недостаточностью на фоне миокардита, перикардита или эндокардита наблюдается повышение активности изофермента МВ. Таким образом, имеется прямая зависимость между тяжестью клинического течения ИМ и степенью и длительностью гиперферментемии КФКобщ, КФК-МВ, ЛДГ-1.

Повышение содержания миоглобина в сыворотке больных ИМ отмечается с 1 - 3 ч его возникновения и достигает максимальных величин (в 4 - 15 раз выше нормы) к 6 - 10 ч. К

28 - 36 ч уровень миоглобина в сыворотке пациентов с мелкоочаговым ИМ приходит в норму, а с крупноочаговым ИМ остается повышенным в течение 80 и более часов. Уровень миоглобина в сыворотке находится в прямой корреляционной зависимости с размером зоны некроза.

Повторное повышение уровня миоглобина является достоверным показателем расширения зоны некроза или возникновения нового ИМ. Устойчивая гипермиоглобинемия (более 900 мкг/л) в первые сутки заболевания является наиболее информативным показателем неблагоприятного исхода ИМ. Для ранней диагностики ИМ и наблюдения за его течением используется также определение концентрации тропонина I в сыворотке и миоглобина в моче.

Динамика изменения активности γ -глутамилтрансферазы (ГГТФ) характеризует эффективность рубцевания некротизированной зоны миокарда. Нормализация активности к 4 - 5-й неделе свидетельствует о завершении этого процесса, что является хорошим прогностическим признаком. При этом необходимо исключить возможность гиперферментемии ГГТФ, связанной с наличием холестаза, цирроза печени, злокачественных опухолей печени и поджелудочной железы.

Одним из опасных осложнений ИМ является синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Признаки формирования ДВС-синдрома: острая тромбоцитопения, увеличение содержания продуктов деградации фибриногена и 4 фактора тромбоцитов, снижение содержания антитромбина III, фибриногена, V фактора плазмы, удлинение тромбинового времени, положительные этаноловый и протаминсульфатный тесты. Минимальный набор тестов позволяет обнаружить признаки развития ДВС-синдрома.

Определение концентрации малонового диальдегида (МДА) используется для оценки степени выраженности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и контроля эффективности антиоксидантной терапии (витамин Е, димексид, маннитол). Интенсификация ПОЛ, являющаяся общим патофизиохимическим синдромом поврежденной клетки, происходит во всех случаях острого ИМ. Кроме того, дополнительная активация ПОЛ с последующим локальным или системным нарушением структуры и функции мембран кардиомиоцитов возникает при успешном проведении реперфузионных мероприятий (коронарный и системный тромболизис, аортокоронарное шунтирование и др.). Показано также, что увеличение уровня МДА сыворотки крови у пациентов, которым не проводились реперфузионные мероприятия, более чем в 3 - 4 раза является прогностически неблагоприятным признаком. Постепенное снижение уровня МДА у инфарктных больных на протяжении первых 10 дней заболевания является одним из показателей благоприятного исхода.

Результаты определения показателей липидного обмена используются для дифференциальной диагностики коронарогенного и некоронарогенного некроза миокарда, для оценки степени риска дальнейшего прогрессирования атеросклероза и возникновения повторных ИМ, а также для обоснования лечебных и диетических мероприятий в постгоспитальный период. Показано также, что падение концентрации α -холестерина в крови у больных ИМ предшествует летальному исходу.

4 Краткое описание ферментов, используемых в диагностике инфаркта миокарда

Тропонин I. Содержание тропонина I в сыворотке в норме: 0 – 0,5 нг/мл.

Тропонин – это комплекс ингибиторных или контрактильных протеинов поперечно-полосатой мускулатуры. Он расположен вдоль тонкого филамента миоцитов и состоит из трех различных протеинов: Тропонин I, Тропонин C, и Тропонин T. В свою очередь Тропонин I существует в трех различных изоформах: две в волокнах быстрых и медленных скелетных мышц, и одна в кардиальной мускулатуре. Около 40% участков аминокислотной цепи кардиальной изоформы (сTnI) являются специфичными для этого

белка. С TnI имеет молекулярный вес 22,500 дальтон, а так же 31 дополнительный аминокислотный остаток, которые не присутствуют в изоформах скелетной мускулатуры. Антитела, вырабатываемые против кардиальной изоформы иммунологически отличаются от антител, вырабатываемых против двух других скелетных изоформ, а уникальная изоформа и специфичность ткани кардиального тропонина I является основой для их использования в диагностике ОИМ.

Кардиальный тропонин I (сTnI) имеет большую диагностическую ценность для пациентов отделений скорой помощи поступающих с болью в груди. ИМ диагностируется, когда уровень в крови чувствительных и специфичных биомаркеров, таких как кардиальный тропонин, МВ фракция креатинкиназы и миоглобин, повышены при клинической картине острой ишемической болезни. Наиболее новый и широко применяемый биомаркер для диагностики повреждений миокарда – это кардиальный тропонин (I или T). Кардиальные тропонины показывают миокардиальную специфичность ткани и высокую чувствительность. Так же кардиальный TnI и КФК-МВ имеют идентичные механизмы высвобождения (4 - 6 часов после приступа боли), но уровень TnI остается повышенным значительно дольше (6 - 10 дней), что дает возможность расширения диагностического окна для определения кардиальной травмы. Нормальный уровень сTn I в крови очень низок. После приступа ОИМ уровень сTnI значительно повышается, и могут быть выявлены в сыворотке в течение 4 - 6 часов, с достижением пиковой концентрации через 12 - 24 часа после инфаркта.

Тот факт, что сTnI остается повышенным в сыворотке в течение долгого времени, в сочетании с его повышенной диагностической чувствительностью и кардиальной специфичностью позволяет выявить ОИМ намного раньше после приступа ишемической болезни (4 часа), а так же выявить интраоперативный инфаркт в случаях, когда ожидается высокий уровень протеинов скелетной мускулатуры в сыворотке. В дополнение к этому, недавние данные показали измеряемую связь между уровнями кардиального тропонина и продолжительными последствиями эпизодов недомоганий в грудной клетке.

Результаты исследований предполагают, что использование сTnI демонстрирует высокую прогностическую ценность для выделения группы высокого риска у нестабильных пациентов с ИМ, и, что эти тесты могут представлять ценность для оценки состояния пациента перед выпиской из отделения скорой помощи. Иммуноферментный метод исследования сTnI является быстрой, высокочувствительной и надежной методикой количественного определения кардиоспецифичного тропонина I. Антитела, разработанные для анализа, определяют минимальную концентрацию, равную 1,0 нг/мл, при отсутствии кросс-реактивности с кардиальным тропонином Т или тропонином Т или I скелетной мускулатуры.

Тропонин Т

Содержание тропонина Т в сыворотке в норме 0 - 0,1 нг/мл.

Комплекс тропонина входит в состав сократительной системы мышечной клетки. Он образован тремя белками: тропонином Т, образующим связь с тропомиозином (м.м. 3700), тропонином I (м.м. 26 500), который может ингибировать АТФазную активность, и тропонином С (м.м. 18 000), обладающим значительным сродством к Ca^{2+} .

Около 93% тропонина Т содержится в сократительном аппарате миоцитов; эта фракция может быть предшественником для синтеза тропонинового комплекса и 7% - в цитозоле. Тропонин Т из сердечной мышцы по аминокислотному составу и иммунным свойствам отличается от тропонина Т других мышц. В крови здоровых людей даже после чрезмерной физической нагрузки уровень тропонина Т не превышает 0,2 - 0,5 нг/мл, поэтому возрастание его выше указанного предела свидетельствует о поражении сердечной мышцы.

Миоглобин растворен в цитозоле, поэтому он повышается в крови первым. Далее появляется КФК и КФК-МВ, но они довольно быстро исчезают из крови (в первые 1 - 2 дня). ЛДГ и ЛДГ-1 появляются позднее и сохраняются дольше.

Кинетика тропонина Т при ИМ отличается от кинетики ферментов. В первый день повышение тропонина Т зависит от кровотока в зоне инфаркта. При ИМ тропонин Т повышается в крови уже через 3 - 4 ч после начала болевого приступа, пик его концентрации приходится на 3 - 4-е сутки, в течение 5 - 7 дней наблюдается «плато», затем уровень тропонина Т постепенно снижается, однако остается повышенным до 10 - 20-го дня. Кинетика выделения тропонина Т при успешно проведенном тромболизисе отличается от таковой при сохраняющейся окклюзии. При успешно выполненном тромболизисе выявляется два пика: первый - через 14 ч после возникновения ИМ, его величина значительно выше уровня второго пика, который соответствует 4-му дню острого ИМ. Быстрое выявление повышения тропонина Т в сыворотке наблюдается у больных с ранней реканализацией окклюзированной артерии за счет фибринолиза, т.е. концентрация тропонина Т в крови в первый день ИМ зависит от длительности окклюзии; чем скорее сосуд «открывается», тем сильнее будет выражено повышение тропонина Т. Возрастание концентрации тропонина Т (второй пик) говорит о прогрессивной протеолитической деградации контрактильного аппарата и соответственно о необратимом некрозе миокарда. При длительной окклюзии высокий уровень тропонина Т в крови, наблюдаемый в течение 10 дней, объясняется продленным его выходом из зоны инфаркта (период полураспада тропонина Т составляет 12 мин).

При неосложненном течении ИМ концентрация тропонина Т снижается к 5 - 6-му дню, а к 7-му дню повышенные значения тропонина Т выявляются у 60% больных.

Специфичность методов определения тропонина Т в крови при ИМ составляет 90 - 100% и превосходит специфичность для КФК, ЛДГ и миоглобина. В первые 2 ч от начала болевого приступа чувствительность методов определения тропонина Т составляет 33%, через 4 ч - 50%, после 10 ч - 100%, на 7-й день - 84%.

Чувствительность определения КФК для диагностики ИМ ограничена, так как увеличение активности фермента относительно небольшое, держится недолго и может быть искаженным вследствие незнания нормального его уровня у данного пациента. Хотя повышение активности ЛДГ у больных с ИМ держится дольше, но величина подъема ее активности менее выражена. Определению активности КФК, миоглобина и ЛДГ при диагностике ИМ мешает то, что эти показатели могут повышаться также при повреждении скелетной мускулатуры.

Концентрация тропонина Т увеличивается после начала ИМ значительно больше, чем КФК и ЛДГ. У некоторых пациентов с успешной реканализацией концентрация тропонина Т может увеличиваться более чем в 300 раз. Концентрация тропонина Т в крови зависит от размера очага ИМ. При крупноочаговом или трансмуральном ИМ после тромболизиса уровень тропонина Т может повышаться максимально в 400 раз, а у больных с ИМ без зубца Q - в 37 раз. Время существования высоких концентраций тропонина Т в сыворотке крови значительно дольше, чем КФК и ЛДГ. Этот длительный период выхода тропонина Т в кровь увеличивает вероятность того, что положительный результат его определения был правильным, особенно в подострой фазе ИМ.

«Диагностическое окно» (время выявления повышения фермента или белка при патологических изменениях) для тропонина Т увеличивается в 4 раза по сравнению с КФК и в 2 раза по сравнению с ЛДГ. Интервал абсолютной диагностической чувствительности при остром инфаркте миокарда для тропонина Т составляет 125 - 129 ч, для КФК и ЛДГ - 22 и 70 ч соответственно.

Уровень тропонина Т в крови может быть использован для оценки величины некроза миокарда. Его пиковый уровень строго обратно пропорционален индексу подвижности стенки, фракции выброса левого желудочка, измеренным с помощью двухмерной эхокардиографии и контрастной вентрикулографии.

Повышение тропонина Т выявляется у 40% больных с нестабильной стенокардией. Его уровень повышается только у больных с нестабильной стенокардией III класса, причем это повышение происходит в пределах 0,55 - 3,1 нг/мл и может быть кратковременным

или длительным. Наиболее часто содержание тропонина Т повышается у больных с изменениями конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ, особенно преходящими изменениями сегмента ST, которые являются предвестниками неблагоприятного исхода у больных с нестабильной стенокардией. Стабильно повышенные значения тропонина Т у больных с нестабильной стенокардией свидетельствуют о том, что у больного имели место микроинфаркты.

Концентрация тропонина Т в сыворотке крови в первый день после появления болей четко зависит от кровотока в зоне инфаркта. Это раннее вымывание тропонина Т обычно прекращается через 32 ч после начала болей. Зависимость его выхода из очага повреждения миокарда от перфузии может быть довольно четко определена по отношению максимальной концентрации тропонина Т в сыворотке в первый день ИМ к его концентрации через 32 ч. Это отношение не зависит от величины инфаркта и позволяет всех больных, у которых успешная реканализация произошла менее чем за 6 ч от начала болей, расценивать как больных с успешной реперфузией. Вместо измерения индивидуального максимума повышения тропонина Т в первые сутки ИМ можно условно принять за максимум повышения его уровень через 14 ч с начала болей. Если отношение концентрации тропонина Т через 14 ч к его концентрации через 32 ч после начала болей больше 1, это является достоверным доказательством того, что ранняя реканализация окклюзированной артерии произошла успешно.

Отношение концентрации тропонина Т через 14 ч после болевого приступа к его концентрации через 32 ч является надежным индикатором успешной тромболитической терапии. При эффективной тромболитической терапии это отношение больше 1. Например, если отношение концентрации тропонина Т в сыворотке через 14 ч к его концентрации через 32 ч равно 2,2, то реперфузия наступила в начале 6-го часа после предпринятой тромболитической терапии. Если при тромболитической терапии реперфузия не наступает, то соотношение концентраций тропонина Т через 14 и 32 ч меньше 1, и можно говорить о неэффективности проводимого лечения.

Кинетика тропонина Т дает возможность исследовать капиллярное кровообращение сердечной мышцы. Поэтому исследование тропонина Т может служить дополнительным тестом к ангиографии при оценке результатов тромболитической терапии.

Показания к определению тропонина Т:

острый инфаркт миокарда. Тропонин Т - ранний маркер острого ИМ, особенно когда есть причины к неспецифическому повышению КФК и КФК-МВ;

подострый ИМ. Тропонин Т - идеальный поздний маркер для диагностики подострого ИМ у пациентов, которые только что поступили в клинику в поздней фазе инфаркта, с нехарактерными симптомами и уже нормализованными показателями КФК и КФК-МВ; диагностика микроинфаркта и исключение некроза миокарда у пациентов с нестабильной стенокардией;

мониторинг результатов тромболитической терапии. Определение соотношения концентрации тропонина Т в сыворотке через 14 ч и 32 ч после появления болей;

неинвазивное определение величины инфаркта;

«немой» инфаркт миокарда перед хирургическим вмешательством. Инфаркт миокарда вокруг операционной раны при операции на сердце.

Общая креатинкиназа (КФК)

Уровень активности КФК в норме 10 - 195 МЕ/л.

КФК обратимо катализирует фосфорилирование креатина с помощью АДФ. Наиболее богата КФК скелетная мускулатура, сердечная мышца, меньше ее в мозге, щитовидной железе, матке, легких. Наибольшее диагностическое значение имеют следующие изоферменты КФК: КФК-ММ (мышечный), КФК-МВ (сердечный), КФК-ВВ (мозговой). Повышение активности КФК в сыворотке крови наблюдается из-за выхода фермента из клеток при их повреждении.

При ИМ поступление КФК из сердечной мышцы в сыворотку опережает другие

ферменты, поэтому определение КФК нашло наиболее широкое применение в ранней диагностике инфаркта миокарда. Увеличение активности КФК находят у 95 - 99 % больных ИМ. КФК повышается уже через 2 - 4 ч после острого приступа, достигая максимума через 24 - 36 ч, превышая нормальные величины в 5 - 20 раз. Следует подчеркнуть, что уровень КФК сравнительно быстро возвращается к норме (на 3 - 6-е сутки). Поэтому в случаях, когда определение КФК не было выполнено в этот период после развития инфаркта, трудно рассчитывать на помощь этого показателя в диагностике. В то же время именно быстрота динамики КФК делает определение этого фермента особенно ценным для распознавания повторных инфарктов, которые, не давая четких электрокардиографических изменений, могут вызывать повторный подъем активности КФК (для выявления их рекомендуют повторные регулярные исследования). Исследование активности КФК существенно важно при атипичном течении ИМ и отсутствии типичных электрокардиографических изменений, что наблюдается при блокаде пучка Гиса, при аритмиях, после терапии дигиталисом и в тех случаях, когда у больного уже был инфаркт.

Известно, что процесс некротизации сердечной мышцы является динамическим, и у 70 - 80% больных инфарктом миокарда происходит распространение зоны инфаркта в первые 3 - 5 дней заболевания. Поэтому практически важной является возможность определения динамики процесса некротизации при инфаркте миокарда или его прекращения. Оценка процессов некротизации при инфаркте миокарда основана на серийном исследовании активности КФК через равные промежутки времени. Затем определяют изменение активности КФК в единицу времени и рассчитывают коэффициент скорости изменения активности КФК (K_t) по формуле:

$$K_t = (E_n - E_I) / (E_I (t_n - t_I)), \text{ где}$$

E_I - исходная активность фермента;

E_n - активность фермента в динамике;

t_I - исходное время;

t_I - время исследования активности КФК в динамике.

Известно, что граница коэффициента выведения КФК из кровотока для больных инфарктом миокарда составляет $0,072 \pm 0,036$ час⁻¹. Следовательно, при значениях K_t большем, чем $0,036$ час⁻¹, определяют продолжающийся процесс некротизации при инфаркте миокарда, несмотря на снижение активности КФК.

Исследование активности КФК у больных с инфарктом миокарда надо проводить, как только появится такая возможность. Периодичность исследования КФК в сыворотке в первые сутки - каждые 4 ч, на вторые сутки - через 6 - 8 ч, далее с более длительным интервалом.

Повышение активности КФК в крови не является специфическим для инфаркта миокарда. КФК повышается в отдельных случаях при миокардитах, миокардиодистрофиях различного происхождения. Но ферментемия у этих больных умеренная и более длительная и обычно соответствует фазе максимальной активности процесса.

Значительное повышение активности КФК в сыворотке крови наблюдается при травматических повреждениях скелетной мускулатуры и заболеваниях мышечной системы. Так, при прогрессирующей мышечной дистрофии (миопатия) активность КФК может увеличиваться в 50 и более раз по сравнению с нормой, что используется в качестве диагностического теста. Следует заметить, что при нейрогенных дистрофиях (миастения, нейральная мышечная атрофия, атаксия Фридрейха и др.) активность КФК в крови чаще остается в пределах нормы. Для того чтобы дифференцировать ИМ от повреждения мышц, определяют отношение КФК/АСТ. При ИМ это отношение меньше 10; если оно больше 10, то можно говорить о повреждении скелетной мускулатуры.

МВ-фракция креатинкиназы (КФК-МВ)

Уровень активности МВ-фракции КФК в норме составляет 6% от общей активности КФК, или 0 - 24 МЕ/л.

МВ-фракция не считается кардиоспецифической. Скелетные мышцы содержат до 3% этой фракции. Повышение активности КФК-МВ наиболее специфично для инфаркта миокарда. При инфаркте миокарда КФК-МВ более 6% общей КФК, увеличение наблюдается уже через 4 - 8 ч после острого приступа, максимум достигается через 12 - 24 ч, на 3-й сутки активность изофермента возвращается к нормальным значениям при неосложненном течении инфаркта миокарда. При расширении зоны инфаркта активность КФК-МВ повышена дольше, что позволяет диагностировать инфаркт пролонгированного и рецидивирующего течения. Максимум активности КФК-МВ часто достигается раньше максимума активности общей КФК. Величина повышения КФК и КФК-МВ соответствует величине пораженной зоны миокарда. Если в первые часы ИМ больному начали проводить тромболитическую терапию, то пик активности КФК и КФК-МВ может появиться раньше, чем обычно, что объясняется более быстрым вымыванием фермента из пораженной зоны. Активность МВ-фракции при ИМ колеблется от 6 до 25%.

У 3% людей обнаруживаются атипичные изоферменты КФК. У этих лиц общая КФК в норме, но повышена МВ-фракция, как при ИМ. Известны 2 типа макро-КФК: тип 1 - у 2% людей, тип 2 - у 1%. Макро-КФК, тип 1 обнаруживается у женщин пожилого возраста и не связан с каким-либо заболеванием. Этот изоэнзим может обнаруживаться годами. Образуется он путем формирования комплекса КФК-МВ с иммуноглобулинами IgG, затем с IgA. Макро-КФК, тип 2 наблюдается при тяжелых заболеваниях (злокачественные опухоли, цирроз печени, тяжелая сердечная недостаточность). Если улучшается состояние больного, то активность КФК снижается. Этот тип представляет собой агрегат олигомеров митохондриальной КФК. Наличие макро-КФК можно заподозрить, если процент МВ-фракции превышает 25%. В отличие от ИМ динамическое наблюдение за КФК и МВ-фракцией показывает их незначительные изменения во времени, что абсолютно не свойственно инфаркту.

Миоглобин

Содержание миоглобина в сыворотке в норме составляет у мужчин 22 - 66 мкг/л, у женщин - 21 - 49 мкг/л.

Миоглобин - гемсодержащий хромопротеид; представляет собой легкую цепь миозина с молекулярной массой 17,6 кДа. Является белком, транспортирующим кислород в скелетных мышцах и миокарде. Миоглобин слабо связывается с белками крови; при повреждении миокарда и скелетных мышц легко и быстро попадает в кровь и затем быстро экскретируется с мочой. Повышение уровня в крови преходящее, наблюдается уже через 2 - 3 ч после появления боли при инфаркте миокарда и сохраняется 2 - 3 сут. Повышение уровня миоглобина в первые 2 ч выявляется у 50%, к 3-му часу - у 92%, к 5-му часу - у 100% больных с ИМ. Уровень миоглобина при ИМ может повышаться в 4 - 10 раз и более. Степень повышения миоглобина в крови зависит от площади повреждения миокарда. Нормализация уровня миоглобина отмечается у больных с ИМ на 2 - 3-й сутки. При развитии осложнений ИМ (сердечная недостаточность) уровень миоглобина повышен более 3 сут. Повторные повышения уровня миоглобина в крови на фоне уже начавшейся нормализации могут свидетельствовать о расширении зоны ИМ или образовании новых некротических очагов. При ишемии миокарда, возникающей во время приступов стенокардии, без развития очаговых некротических изменений, может выявляться повышение уровня миоглобина в крови, однако степень этого повышения незначительна. У больных с ИМ наряду с миоглобинемией выявляется миоглобинурия (повышение миоглобина в моче), чего не наблюдается у больных с приступами стенокардии. Определение уровня миоглобина в крови наиболее важно для своевременного и надежного диагноза острого инфаркта миокарда. Наиболее целесообразно определять миоглобин в крови в первые сутки после приступа болей. Миоглобинемию выявляется у всех больных крупноочаговым ИМ, на ранних этапах болезни она предшествует

изменениям уровня КФК. Одновременное определение КФК и миоглобина позволяет с наибольшей вероятностью установить диагноз мелко очагового инфаркта миокарда.

Изофермент ЛДГ-1

Активность ЛДГ-1 в норме составляет 15 - 25% общей активности ЛДГ.

Изоферменты ЛДГ содержатся в тканях в строго определенном процентном соотношении, т.е. каждая ткань, в том числе и кровь, имеет характерный, только ей свойственный спектр изоферментов ЛДГ. При ряде патологических состояний, когда в том или ином органе увеличивается проницаемость клеточных мембран и происходит повреждение тканей, изоферменты ЛДГ в избыточном количестве поступают в кровь. Поскольку активность изоферментов в тканях в несколько сот раз превышает активность их в сыворотке крови, спектр изоферментов ЛДГ в ней становится похожим на спектр изоферментов ЛДГ в пораженном органе. В норме в сыворотке крови имеется следующее соотношение изоферментов: ЛДГ1 – 15 - 25% общей активности ЛДГ, ЛДГ2 – 30 - 40%, ЛДГ3 – 20 - 25%, ЛДГ4 – 10 - 15%, ЛДГ5- 5 - 15%.

Определение активности ЛДГ1 используется в клинической практике в диагностике инфаркта миокарда.

У больных с острым инфарктом миокарда в сыворотке крови резко повышается активность ЛДГ1 и отчасти ЛДГ2. Динамика начала подъема активности ЛДГ1 совпадает с таковой для общей ЛДГ, однако продолжительность повышения активности ЛДГ1 более длительная – 10 - 12 сут.

При стенокардии активность ЛДГ1 не изменяется. Поэтому при неясной клинической симптоматике и нормальной общей активности ЛДГ повышение активности ЛДГ1 указывает на мелкие некротические очаги в миокарде.

Список литературы:

0.Клинические рекомендации по кардиологии 2019год

1. Аронов Д.М. Функциональные пробы в кардиологии. МЕДпресс-информ 2007. – 270 с.
2. Акуленко Л.В., Угаров И.В. Медицинская генетика: учебник/под ред. О.О.Янушевича, Арутюнова Д.С. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2011. – 208 с.
3. Баранов В.Л., Николаев А.В., Куренкова И.Г. Редактор: Шустов С.Б. Тромбозмболия легочной артерии. - М.: Элби, 2007.
4. Беленков Ю. Н. , Мареев В. Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. — М.:«Медиа Медика», 2000. — 266 с.
5. Беленков Ю. Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф. Т. -Медикаментозные пути улучшения прогноза больных с хронической сердечной недостаточностью. — М.: Инсайт, 1997. — 77с.
6. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Руководство по амбулаторно-поликлинической кардиологии. М.:ГЭОТАР-Медиа. -2007. - 398 с.
7. Бокерия Л. А., Алесян Б. Г. Рентгеноэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 136 с., 2010 г.
8. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. 162 с., 2009
9. Бокерия Л.А., Ревитшвили А.Ш., Ардашев А.В., Кочович Д.З. Желудочковые аритмии. М.: Медпрактика, 2002.
10. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине /Под ред. П. Либби; пер. с англ., под общ. ред. Р.Г.Оганова. В 4 т. Том 1: главы 1-20. – М., Рид Элсивер, 2010. – 624 с.
11. Бунин Ю.А. Лечение неотложных состояний в кардиологии (часть I) ПрогрессТрадиция, 2005
12. Бунин Ю.А. Лечение неотложных состояний в кардиологии (часть II) М : ПрогрессТрадиция, 2007
13. Голухова Е.З. Неинвазивная аритмология. М.: Изд-во НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева, РАМН, 2002.
14. Данилов Ю.А., Ардашев В.Н., Карташов В.Т. Руководство по восстановительному лечению больных ИБС, перенесших реконструктивные операции на коронарных сосудах. Амбулаторно-поликлинический этап. – М., 2002.-128 с.
15. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. «МИА». – 2006.-346 с.
16. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред). Клинические рекомендации. Эндокринология. 2- е издание. ГЭОТАР-медиа, 2012. – 368 с.