

Современное состояние вопроса о биохимических маркерах некроза миокарда

Р. Г. САЙФУТДИНОВ.

Кафедра терапии Казанской государственной медицинской академии последипломного образования МЗ РФ.

Все больные с острым коронарным синдромом (ОКС) подразделяются на две группы [1]: 1-я — с клиникой ОКС и подъемом сегмента ST, 2-я — без подъема сегмента ST. В 1-й группе причиной ухудшения состояния является окклюзия крупной коронарной артерии [2]. Последнего, в совокупности с клинической картиной бывает достаточно для лечения неотложной реканализацией [3]. 2-я группа неоднородна и объединяет больных с обострениями ИБС (нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда (ИМ) без зубца Q) и тех, ухудшение состояния которых не связано с внутрикоронарным тромбозом.

Диагностика ОКС базируется на жалобах, анамнезе и интерпретации ЭКГ в 12 отведениях. Нужно отметить, что только 30% больных с ОКС имеют типичную боль, как описал ее в 1762 г. Геберден [4, 5]. В остальных случаях пациенты ощущают дискомфорт, тяжесть в груди, слабость, ноющие боли в левой половине грудной клетки. Иногда, особенно часто у больных сахарным диабетом, женщин, молодых пациентов (25-40 лет) и стариков (старше 75 лет), отсутствует ощущение боли или она носит нетипичный характер [6]. Кроме того, около 50% пациентов с подозрением на ОКС не имеют диагностически значимых отклонений на ЭКГ [7]. Это больные с изменениями сегмента ST, не достигающими достаточной для постановки диагноза степени, с полной блокадой левой ножки пучка Гиса, с перенесенным ранее крупноочаговым ИМ, аневризмой левого желудочка (без предшествующих ЭКГ для сравнения). В этих случаях существенную помощь оказывает определение в крови маркеров некроза миокарда [8, 9, 10]. Последние у больных с ОКС без подъема сегмента ST оказывают неоценимую услугу в выделении лиц с максимальным риском неблагоприятных исходов (ИМ или смерть), максимально нуждающихся в антитромботическом лечении и реваскуляризации миокарда [6, 7, 11].

В отношении некроза миокарда идеальный маркер должен обладать высокой специфичностью и чувствительностью, быстро достигать в крови диагностически значимого уровня после начала симптомов ИМ и сохраняться в течение нескольких дней. Показателя, полностью отвечающего всем этим требованиям, не существует [8]. В связи с этим для диагностики ИМ рекомендуется использовать два маркера — «ранний» и «поздний». «Ранний» — диагностически значимо повышается в крови в первые часы заболевания, «поздний» — только через 6-9 ч., но обладает высокой специфичностью в отношении некроза миокарда [12].

Миоглобин — дыхательный пигмент, молекулярная масса 18 кДа [13]. Большое содержание его в скелетной мускулатуре, зависимость концентрации от функции почек делают его неспецифичным в отношении некроза миокарда [14]. Наиболее целесообразно применение миоглобина для суждения об успехе тромболитической терапии. При успешной реканализации концентрация его в сыворотке крови нарастает уже через 60-90 мин. после начала введения фибринолитика [13].

Креатинфосфокиназа (КФК) — фермент, широко представленный в мышечной ткани человека, МВ-КФК — ее сердечная форма. Последняя представляет собой гетеродимер с молекулярной массой 86 кДа. Скелетные

мышцы содержат мышечную форму КФК (ММ-КФК) и менее 3% МВ-КФК [15]. Доля МВ-КФК среди общей КФК, превышающая 5-6%, является специфичным признаком некроза миокарда [16]. Однако хроническая почечная недостаточность, травматичные операции, гипотиреоз, некоторые онкологические заболевания, инсульты, миастении могут привести к повышенному уровню МВ-КФК в крови и гипердиагностике ИМ [14]. Изолированное определение в крови общей КФК в настоящее время большинством экспертов признано нецелесообразным для диагностики ИМ из-за высокого содержания этого фермента в скелетной мускулатуре и низкой специфичности в отношении некроза миокарда [15]. Экспертами Европейского кардиологического общества (ЕКО) считается предпочтительным для диагностики ИМ определять массу МВ-КФК, а не его активность [15].

Сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты (СФБСЖК) по последовательности аминокислот идентична БСЖК, содержащейся в поперечнополосатой мышечной ткани скелетных мышц, однако в скелетной мускулатуре она представлена минимально [17]. Максимальное ее количество находится в ткани миокарда — 0,5 мг/г [18]. Обнаруживают ее в диафрагме и в тканях аорты [18]. В крови у женщин уровень СФБСЖК ниже, чем у мужчин (0,7 мкг/л против 1,2 мкг/л; $p < 0,005$). Это различие, по-видимому, связано с большей мышечной массой у первых [19].

В 2000 г. на ежегодном конгрессе ЕКО был представлен доклад, посвященный быстрому определению СФБСЖК в крови больных с подозрением на ОКС. Для проведения теста необходимо 5 мин. и 80 мкл плазмы. При применении этой методики можно в первые минуты контакта с пациентом выявить некроз миокарда [20].

Таким образом, определение содержания СФБСЖК в крови больных с ОКС с целью раннего выявления некроза миокарда представляется перспективным. Однако из-за небольшого количества исследований в литературе нет единого мнения в отношении целесообразности определения СФБСЖК при ОКС и она пока не рекомендована для использования в широкой клинической практике.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — цитозольный белок с молекулярной массой 135 кДа, имеет пять изо-энзимов. В сердечной мышце содержится преимущественно ЛДГ₁. Она обнаружена также в эритроцитах, почках, мозге, желудке, поэтому повышение ее концентрации в крови больных не всегда связано с некрозом миокарда [8, 12, 15]. Отношение ЛДГ₁/ЛДГ₂, превышающее 0,76, обладает 90% специфичностью при выявлении некроза миокарда [21]. Оно может увеличиваться и в случае отсутствия ИМ, если у больного имеются массивный гемолиз, мегалобластическая анемия, распространенное повреждение скелетных мышц, тяжелое заболевание печени [21]. Из-за позднего повышения концентрации ЛДГ в сыворотке крови этот маркер не применяется для ранней диагностики ИМ и суждения об успехе тромболитической терапии, однако



ЛДГ длительно использовалась для диагностики ИМ в поздние сроки заболевания [8].

С 2000 г. ЕКО и Американская коллегия кардиологов (АКК) не рекомендуют использовать ЛДГ для диагностики ИМ из-за его низкой тканевой специфичности [8, 15].

Аспартатаминотрансфераза (АсАТ). Используется только в сочетании с более чувствительными и специфичными маркерами. Из-за низкой специфичности в отношении некроза миокарда (много содержится в печени), использование ее, как и ЛДГ, для диагностики ИМ в настоящее время признано нецелесообразным [8, 12, 15].

Сердечные тропонины (сТн) I и T. Тропоновый комплекс, регулирующий процесс мышечного сокращения в кардиомиоцитах, состоит из трех субъединиц: T, I и C. Сердечные тропонины и тропонины скелетных мышц имеют различную аминокислотную последовательность, что дает им высокую специфичность. Молекулярная масса сТн T составляет 37 кДа, сТн I — 23,8 кДа [11]. Из-за высокой специфичности и чувствительности определение сТн стало «золотым стандартом» в биохимической диагностике ИМ [22].

Требования к современной биохимической диагностике ИМ

В 2000 г. был опубликован совместный документ ЕКО и АКК, отражающий современный подход к диагностике ИМ и содержащий новые диагностические критерии ИМ [15]. За повышенный уровень сТн принят уровень, превышающий 99-й перцентиль эталонной контрольной группы здоровых лиц. Допустимое отклонение от 99-го персентили не должно превышать 10%. В случае, если определение сТн недоступно, лучшей альтернативой признано определение массы МВ-КФК. Определение общей КФК не рекомендовано этим документом для рутинной диагностики ИМ из-за широкого распространения этого фермента в других тканях. При использовании общей КФК она должно комбинироваться с определением сТн или МВ-КФК. Диагностически значимое повышение общей КФК должно быть большим, чем сТн (минимум в 2 раза выше верхней границы нормы для КФК). АсАТ, ЛДГ и изо-энзимы ЛДГ не рекомендуются использовать для диагностики ИМ из-за их низкой специфичности. У большинства пациентов с подозрением на ИМ рекомендовано брать кровь для исследования содержания маркеров некроза при поступлении в стационар через 6-9 ч. и вновь через 12-24 ч. в случае, если результаты предшествующих определений были негативными, а подозрение на ИМ сохраняется. В представленной ниже таблице приведены данные о содержании биохимических маркеров в крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. 1999 Update ACC/AHA AMI Guideline (Web version).
2. Schwaizer P. The electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction in thrombolytic era. Am Heart J 1990; 119:642-654.

3. Wu A., Apple F., Gibler B. et al. National Academy of Clinical Biochemistry standards of laboratory practice: recommendations for the use of cardiac marker in coronary artery disease. Clin Chem 1999; 45:1104-1121.

4. Uretsky B. F., Faruqi D. S., Boresin A., Hood W. E. Symptomatic myocardial infarction without chest pain: prevalence and clinical course. Am J Cardiol 1977; 40:498-503.

5. Logon R., Wong F., Barclay J. Symptoms associated with myocardial infarction: are they of diagnostic value? N Z Med J 1986; 99:276-278.

6. Management of acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendation of task force of European Society of Cardiology. Eur Heart J 2000; 21:1406-1432.

7. ACC/AHA Guidelines for unstable angina. J Am Coll Cardiol 2000; 36:3:970-1062.

8. Wu A., Apple F., Gibler B. et al. Use of cardiac marker in coronary artery disease. 1998 NACB SOLP Recommendations. National meeting American Association of Clinical Chemistry. Chicago (Illinois) 1998.

9. Трифонов И. Р. Биохимические маркеры некроза миокарда. Часть 1. Общая характеристика биомаркеров. Их применение для диагностики инфаркта миокарда: обзор современных рекомендаций. «Кардиология», 2001; 11:93-98.

10. Трифонов И. Р. Биохимические маркеры некроза миокарда. Часть II. Значение определения биомаркеров у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. «Кардиология», 2001; 12:76-84.

11. Donnelly R., Millar-Craig M. W. Cardiac troponin: IT upgrade for the heart. Lancet 1998; 351:537-539.

12. Wu A., Apple P., Gibler B. et al. National Academy of Clinical Biochemistry standards of laboratory practice: recommendation for the use of cardiac marker in coronary artery disease. Clin Chem 1999; 45:1104-1121.

13. Prabani M., Zanninotto M. Diagnostic strategies in myocardial infarction using myoglobin measurement. Eur Heart J 1998; 19: Suppl N:12-15.

14. Tompkins P., Topol E. Coronary care manual. Churchill Livingstone 1997; 129-135.

15. Alpert J., Thygesen K. Myocardial Infarction Redefined. J Am Coll Cardiol 2000; 36:959-969.

16. Jaffe A., Serota H., Grace A. et al. Diagnostic changes creatine kinase isoforms early after the onset of acute myocardial infarction. Circulation 1986; 74:105-109.

17. Lassen D., Lucke C., Kveder M. et al. Three-dimensional structure of bovine heart fatty-acid-binding protein with bound palmitic acid, determined by multidimensional NMR spectroscopy. Eur J Biochem 1995; 15:230:1:266-280.

18. Watanabe K., Wakabayashi H., Veerkamp J. et al. Immunohistochemical distribution of heart-type fatty acid-binding protein immunoreactivity in normal human tissues and in myocardial infarct. J Pathol 1993; 170:59-65.

19. Pelsers M., Chapelle J. P., Knapen M. et al. Influence of age and sex and day-to-day and within-day biological variation on plasma concentrations of fatty acid-binding protein and myoglobin in healthy subjects. Clin Chem 1999; 45:3:441-443.

20. Kaptein W., Cheng S., Glatz J. et al. Early detection of acute myocardial infarction with the new marker fatty acid-binding protein: kinetic release and diagnostic value. Eur Heart J 2000; 21:Abstr:Suppl:524.

21. Jablonsky G., Leung F., Henderson A. Changes in LD1/LD2 ratio during the first days after myocardial infarction. Clin Chem 1985; 31:1960-1965.

22. Coudrey L. The Troponins. Arch Int Med 1998; 158:1173-1180.

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АКК — Американская коллегия кардиологов.

АсАТ — аспартатаминотрансфераза.

ЕКО — Европейское кардиологическое общество.

ИМ — инфаркт миокарда.

кДа — килодальтон.

КФК — креатинфосфокиназа.

ЛДГ — лактатдегидрогеназа. ЛДГ₁; ЛДГ₂ — изо-энзимы ЛДГ.

МВ-КФК — сердечная форма КФК.

ММ-КФК — мышечная форма КФК.

ОКС — острый коронарный синдром.

сТн — сердечные тропонины.

СФБСЖК — сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты.

Содержание биохимических маркеров некроза миокарда в сыворотке крови при ИМ

Название фермента	Наступление гиперферментемии	Пик гиперферментемии	Исчезновение гиперферментемии
Ранние			
Миоглобин	через 30 мин.-1 ч.	через 2-4 ч.	через 24 ч.
МВ КФК	через 3-4 ч.	на 4-6 ч.	на 3-4 день
СФБСЖК	через 3 ч.	на 4-8 ч.	через 12-24 ч.
Поздние			
ЛДГ ₁	через 14-48 ч.	на 3-6 сут.	на 7-14 день
АсАТ	через 8-12 ч.	на 1-2 сут.	на 3-4 день
сТн	через 6 ч.	через 6-12 ч.	на 7-14 день



Казанский филиал
ЗАО "Аптека-Холдинг"

Телефоны в Казани: (8432) 18-52-38 18-52-46 18-52-54
В Наб. Челнах (8552) 35-93-06 35-93-05 E-mail: apholkaz@mi.ru http://www.ahold.ru