

УДК 616.132.2-002-092-08-036

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ

О. В. Островский

Кафедра клинической и теоретической биохимии ВолГМУ

Рассмотрены основные проблемы, связанные с определением кардиотропонинов, креатинкиназы МВ и интерпретацией полученных результатов. Наиболее информативным является определение количества кардиотропонинов в период 6—24 часа после приступа стенокардии. Результаты исследования могут быть использованы для определения рисков летального исхода, выбора оптимальной тактики ведения больных ишемической болезнью сердца (ИБС), эффективности проводимой терапии. Повышение уровня тропонинов крови является решающим для постановки диагноза инфаркт миокарда без повышения ST сегмента на ЭКГ (NSTEMI).

Ключевые слова: тропонины, креатинкиназа, миоглобин, биомаркеры, ишемическая болезнь сердца.

LABORATORY MARKERS OF MYOCARDIUM INJURY IN MODERN CARDIOLOGY

O. V. Ostrovskij

The main problems of cardiotroponins, creatine kinase analysis and their interpretation are described. Cardiotroponin level in 6-24 hours after stenocardia attack is the most informative way of assessing myocardial lesion. Results of this investigation may be used for determination of lethal outcome risks, choice of optimal treatment of ischemic heart disease, estimation of its effectiveness. Increasing troponin level in the blood is the key marker to diagnose non—ST-elevation in myocardial infarction (NSTEMI).

Key words: troponins, creatine kinase, myoglobin, biomarkers, ischemic heart disease.

Внедрение в широкую медицинскую практику новых диагностических тестов практически революционизировало многие медицинские дисциплины. Для многих людей лабораторные исследования остаются невидимой стороной медицины. Тем не менее, 60—70 %, а по некоторым оценкам — и 80 % всех медицинских решений принимают по результатам клинко-лабораторных исследований, от установления диагноза до выбора терапии и определения прогноза. Большой прогресс в этом направлении достигнут в кардиологии, благодаря разработке достаточно простых, но вместе с этим высокочувствительных и специфичных маркеров повреждения миокарда [4, 5]. К ним, в первую очередь, надо отнести кардиотропонины (сTnT и сTnI), мозговой натрийуретический пептид (BNP и NTproBNP), а также маркеры риска неотложных состояний в кардиологии. К последним, наряду с показателями липопротеинового обмена, можно отнести целый ряд провоспалительных и других маркеров, характеризующих нестабильность сосудистой стенки в области атеросклеротической бляшки, а также процессы ремоделирования в миокарде. Основные представления о биохимических маркерах в кардиологии сформулированы в ряде зарубежных обзоров и моногра-

фий. Они базируются на современной теории патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 1).



Рис. 1. Патогенетические представления о прогрессировании сердечно-сосудистой патологии

В соответствии с приведенной схемой можно предложить следующую классификацию биохимических маркеров при сердечно-сосудистой патологии:

1. Биомаркеры дислипидемии и модификации липопротеидов.
2. Провоспалительные маркеры.
3. Маркеры нестабильности и повреждения атеросклеротической бляшки.
4. Маркеры ишемии и некроза сердечной мышцы.
5. Маркеры дисфункции миокарда.
6. Маркеры тромбообразования и фибринолиза.
7. Маркеры ремоделирования.

Очевидно, что для неотложной кардиологии наибольшее значение имеют маркеры 2, 3, 4, 5, 6 групп. Данные по ним обобщены в нескольких обзорах, опубликованных в последние годы [5, 8]. Ниже приведен обобщенный перечень кардиальных маркеров при диагностике острого коронарного синдрома (ОКС). Практически каждый из указанных маркеров имеет ясное патогенетическое обоснование его применения с диагностической целью. Для определения большинства из них выпускаются специальные тест-системы. Однако с практической точки зрения наиболее важным для любого потенциального биомаркера являются сведения о его диагностической эффективности, полученные в исследованиях с высоким уровнем доказательности. Если рассмотреть кардиальные биомаркеры с этой позиции, то высокая диагностическая эффективность, подтвержденная в 3—5 популяционных исследованиях (уровень доказательности А), показана только для ограниченного числа показателей. Несомненно, к ним относятся сердечные тропонины, изоформа MB креатинкиназы, миоглобин, NTproBNP и hsCRP. Последние два маркера не являются прямыми показателями некроза, однако они характеризуют: первый — функциональное состояние миокарда, а второй — высокочувствительный маркер воспаления, сопровождающего как дестабилизацию атеросклеротической бляшки, так и повреждение миокарда [4]. Внедрение всех выше перечисленных маркеров в клиническую практику достаточно сильно повлияло на привычные определения таких нозологических единиц, как инфаркт миокарда (ИМ) и нестабильная стенокардия (НС).

Провоспалительные цитокины

- IL-6
- Туморнекротизирующий фактор альфа (TNF α)

Маркеры нестабильной бляшки

- Матриксная металлопротеиназа-9
- Миелопероксидаза
- Молекулы межклеточной адгезии (ICAM, VCAM)

Маркеры разрыва бляшки

- Растворимый комплекс CD40L (sCD40L)
- Плацентарный фактор роста (PIGF)
- Плазменный протеин А, ассоциированный с беременностью (PAPP-A)

Острофазные реактанты

- С-реактивный белок (hsCRP)

Маркеры ишемии

- Ишемия модифицированный альбумин (ИМА)
- Не связанные с альбумином жирные кислоты (FFAu)
- Холин
- Гликогенфосфорилаза BB

Маркеры некроза

- cTnT
- cTnI
- Креатинкиназа MB
- Кардиопротеин, связывающий свободные жирные кислоты (H-FABP)
- Миоглобин (Mb)

Миокардиальная дисфункция

- BNP
- NTproBNP

Наряду с этим многие из традиционно использовавшихся кардиомаркеров ИМ, в силу своей низкой чувствительности и специфичности, уходят (по крайней мере, должны уйти) в прошлое. Это касается активности креатинкиназы, изоформ лактатдегидрогеназы, аспартаттрансаминазы, определение которых для диагностики ИМ в настоящее время не рекомендуется. Целью настоящей работы явилось обсуждение роли тропонинов, СК-MB и миоглобина в диагностике повреждений миокарда при ишемической болезни сердца.

На протяжении последних лет в клинике все шире используется определение компонентов тропонинового комплекса миокардиоцитов — кардиоспецифических белков TnT и TnI. Тропонин — универсальная для поперечно-полосатой (миокард, скелетные мышцы) мускулатуры структура белковой природы, локализуемая на тонких миофиламентах сократительного аппарата миокардиоцита. Тропониновый комплекс состоит из 3 компонентов — TnC, TnT и TnI. Аминокислотная последовательность миокардиального TnC идентична содержащемуся в скелетной мускулатуре, и только TnT и TnI существуют в специфичных для миокарда изоформах, отличающихся от изоформ скелетных мышц. Именно этим объясняется абсолютная специфичность миокардиальных изоформ TnT и TnI. Молекулярный вес TnT составляет 37000 дальтон, у TnI он несколько меньше — 24000 дальтон. Содержание TnT в миокардиоцитах примерно в 2 раза превышает уровень TnI. Тропоныны содержатся в клетках преимущественно в структурно-организованной форме, однако их небольшое количество находится в цитоплазме в свободном виде — примерно 6—8 % всего сердечного TnT и 2,8—4,1 % — TnI [11].

У здоровых лиц тропонины в крови не обнаруживаются. При гибели миокардиоцитов тропонины поступают в периферический кровоток как в свободном, так и в связанном с другими компонентами тро-

понинового комплекса виде. В венозной крови тропонины определяются спустя 4,5—5 часов и достигают своего пика в первые 12—24 часа от начала ИМ. Процесс освобождения TnI имеет однофазный характер, а TnT — практически двухфазный, что объясняется большим содержанием его цитоплазматической фракции [11]. На рис. 2 представлены данные [5], характеризующие кинетику биомаркеров (миоглобин, СК, СК-MB, TnT, TnI) в зависимости от времени развития острого инфаркта миокарда (ОИМ). Эти данные справедливы для «естественного» течения ИМ без применения тромболитической терапии, поскольку реперфузия существенно изменяет указанные параметры. Как видно, наиболее ранним биомаркером ИМ является миоглобин. Его повышение в периферическом кровотоке отмечается спустя 2,5—4,3 часа (в среднем — 3,3 часа) от начала ИМ. Через 15—39 часов содержание миоглобина возвращается к исходному уровню. Повышение TnT отмечается спустя 3,5—8,1 часа (в среднем — 5 часов), TnI — соответственно 4—6,5 часов (4,5 часа). Среднее время максимального повышения TnT приходится на 18 часов, TnI — на 19 часов. Таким образом, вопреки распространенному мнению, тропонины не являются ранними биомаркерами ОИМ. В этой связи у рано обратившихся больных с подозреваемым ОКС, как правило, необходимы (при отрицательном первоначальном результате) повторные, по прошествии 6—12 часов, наблюдения определения тропонинов [13]. Особенностью тропонинов является наличие необычайно длительного «диагностического окна»: при крупноочаговых ИМ обнаруживаемые концентрации TnI сохраняются на протяжении 5—7 дней, TnT — до 14 дней. В этой связи необходима осторожность в клинической интерпретации давности ИМ, поскольку диагностический уровень тропонинов к данному моменту времени может быть «моментальным снимком» события, по меньшей мере, 1—2-недельной давности.

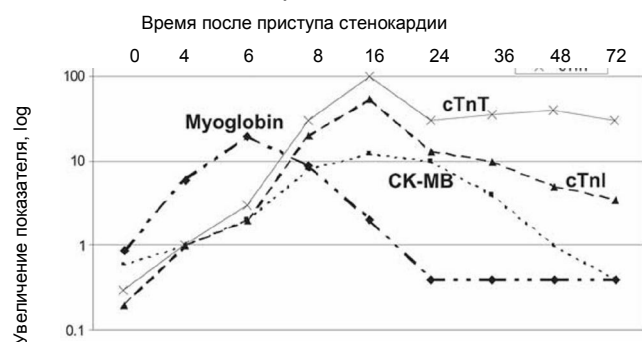


Рис. 2. Динамика изменения концентрации биомаркеров

Диагностическая ценность биомаркеров ИМ определяется соотношением главным образом 2 характеристик — чувствительности и специфичности. М. Plebani с соавт. [13] в сравнительном аспекте исследовали чувствительность и специфичность миоглобина, СК, СК-MB, TnT и TnI в диагностике ОИМ спустя 3, 6 и 12 часов от развития заболевания (табл. 1).

Как видно, показатели чувствительности у тропонинов через 3 часа были примерно одинаковыми (в среднем 51—54 %) и выгодно отличались от соответствующих данных как у СК (31 %), так и в меньшей степени у СК-MB_{mass} (46 %). Наиболее высокую чувствительность к 3-му часу имел миоглобин — 69 %. Спустя 6 часов от начала ИМ чувствительность TnT составляла 78 %, TnI — 81 %, к 12 часам — 100 % в обоих случаях. В то же время показатель чувствительности СК к 12 часам не превышал 88 %. Специфичность среди исследованных биомаркеров была наиболее высокой у тропонинов и наиболее низкой у миоглобина. Соотношение чувствительности и специфичности у тропонинов примерно соответствовало таковому СК-MB.

Таблица 1

Чувствительность и специфичность биомаркеров инфаркта миокарда

Биомаркер	Чувствительность, ч			Специфичность
	3	6	12	
Миоглобин	69 [48-86]	100 [87-100]	100 [87-100]	46 [33-60]
TnI	54 [33-73]	81 [61-93]	100 [87-100]	90 [80-96]
TnT	51 [26-70]	78 [58-89]	100 [82-96]	89 [78-95]
СК _{mass} MB	46 [27-67]	88 [70-97]	100 [87-100]	78 [66-88]
СК _{total}	31 [14-52]	54 [33-73]	88 [70-97]	66 [52-78]

На основании вышеизложенного достаточно обоснованной можно считать следующую стратегию исследования биомаркеров при ОКС. Это так называемый двойной тест с обязательным определением динамики кардиомаркеров [7]. Целесообразным представляется неоднократное исследование миоглобина после приступа как чувствительного раннего маркера и более длительное до конца 1 суток исследование тропонинов.

Высокая специфичность тропонинов делает их особенно ценными в диагностике ИМ после электроимпульсной терапии, реанимационных мероприятий, хирургических вмешательств, поскольку СК в подобных ситуациях существенно «реагирует» на повреждение скелетных мышц.

Несмотря на высокую специфичность, определяемые уровни тропонинов могут обнаруживаться при ряде других заболеваний: дилатационных кардиомиопатиях, заболеваниях мышечной и центральной нервной системы, хронической почечной недостаточности, сепсисе, заболеваниях легких и эндокринной системы, ВИЧ-инфекции. Сообщается о повышении тропонинов среди больных с тяжелыми функциональными классами хронической сердечной недостаточности. Следует отметить, что в указанных ситуациях повышение тропонинов, как правило, существенно ниже показателей, характерных для коронарных некрозов. Эти факты могут быть связаны с различными причинами. Прежде всего, при любой тяжелой соматической патологии не исключена возможность некоронарогенных некрозов в миокарде. У больных

хронической почечной недостаточностью одна из возможных причин повышения тропонинов может быть связана с резэкспрессией генов, синтезирующих кардиальный TnT в поперечно-полосатой мускулатуре [3, 5]. При этом следует обратить внимание, что у больных хронической почечной недостаточностью с обнаруживаемыми концентрациями TnT в крови отмечается и гораздо худший прогноз. Подобная резэкспрессия кардиальных изоформ TnT в скелетных мышцах может иметь место и при мышечной дистрофии Дюшенна, полимиозите [2].

При оптимальных параметрах чувствительности, близкой к 100 % специфичности, все же основное преимущество тропонинов в сравнении с другими биомаркерами заключается в их способности отражать даже «микроскопические зоны миокардиального некроза» [5]. Считается, что при использовании тропонинов (а не СК-MB) ОИМ будет диагностироваться примерно у трети больных с НС. Повышение тропонинов при этом связано с развитием микронекрозов в миокарде вследствие эмболии мелких фрагментов пристеночного тромба в дистальные отделы коронарного русла. В литературе высказывается мнение, что некроз 1 г миокарда сопровождается повышенным уровнем тропонинов в крови. Вот почему тропонины при НС являются «суррогатными маркерами» внутрикоронарного тромбоза. Увеличение их концентрации достаточно часто не сопровождается появлением признаков инфаркта на ЭКГ и расценивается как ИМ без подъема ST (NSTEMI).

До настоящего времени нет сведений о существовании какого-либо «безопасного уровня» повышения тропонинов; напротив, есть данные, что любое, даже незначительное их повышение несет для больного дополнительный риск. В этой связи логичной является точка зрения экспертов Европейского общества кардиологов и Американской коллегии кардиологов [1, 2], заключающаяся в том, что любое повышение уровней тропонинов при обострениях ИБС или при проведении интракоронарных вмешательств должно быть обозначено как «ИМ».

Какой же уровень тропонинов следует считать повышенным? Считается, что «патологическим» является любой уровень, превышающий 99 перцентиль значений, полученных для контрольной группы (норма устанавливается в каждой лаборатории). При этом достаточно даже однократная регистрация повышенного уровня тропонинов при их динамическом исследовании в течение первых 24 часов развития события, заставляющего подозревать ИМ [1, 2].

В настоящее время в практике используются как методы количественного обнаружения определения тропонинов, так и тест-системы для качественного экпресс-обнаружения непосредственно «у постели больного». В сравнительном аспекте основным достоинством методов определения TnT является их стандартизованность, в то время как диагностичес-

кие системы на TnI отличаются друг от друга более, чем по 10 параметрам. В специально организованных исследованиях показана сопоставимая с методами количественного определения чувствительность подобных тест-систем. При применении методов экпресс-обнаружения тропонинов необходимо помнить, что положительный результат имеет место лишь при их уровне 0,1 нг/мл и выше. Более низкие концентрации при этом не выявляются. При чтении результатов на диагностических полосках необходим определенный опыт, трудно избежать субъективизма в оценке результата. В этой связи для практики разработаны доступные анализаторы с количественной оценкой содержания тропонинов, снабженные печатающим устройством. Наиболее точное количественное определение тропонинов обеспечивают иммунохемилюминисцентные методики, однако современный иммуноферментный анализ и иммунотурбидиметрическое определение в тест-системах 4-го поколения по чувствительности и воспроизводимости практически не уступают ему. Диагностически значимые уровни тропонинов могут варьировать в зависимости от метода определения. Значения 99-х перцентилей для наборов основных производителей можно найти на сайте международной федерации клинической химии: http://www.ifcc.org/PDF/IFCC%20C-SMCD_Troponin_Assays_Web_Site_101706.pdf.

При недоступности исследований сердечных тропонинов наилучшей альтернативой является количественное определение СК-MB, так считают эксперты Европейского общества кардиологов и Американской коллегии кардиологов [5]. При этом диагноз ОИМ правомочен при регистрации повышенного (также выше 99 перцентилей значений контрольной группы) уровня изофермента как минимум в 2 последовательных измерениях, либо при однократной регистрации уровня СК-MB, в 2 раза превышающей нормальные значения. Динамический характер изменений уровня биомаркеров обязателен при диагностике ОИМ.

При отсутствии возможности определения СК-MB диагностическим уровнем СК считаются значения, превышающие нормальные уровни не менее, чем в 2 раза. При необходимости раннего диагноза ОИМ могут исследоваться миоглобин, изоформы СК-MB.

Достаточно велико значение определения биомаркеров при диагностике рецидивирующего инфаркта миокарда, а так же для выявления повреждения миокарда при интракоронарных манипуляциях. При анализе данных при подозрении на рецидив инфаркта следует помнить, что вариабельность определения современных биомаркеров меньше 10 %, и следовательно, о повреждении можно говорить в том случае, когда при повторном измерении произошло увеличение показателя больше, чем на 20 %.

Развитие ОИМ как осложнения интракоронарных манипуляций происходит в 2 ситуациях: 1) ИМ

как следствие развития интракоронарного тромба, 2) ИМ как следствие эмболии фрагментов бляшки, пристеночного тромба при осуществлении интракоронарных вмешательств. В первом случае, как правило, развивается типичная клиническая и электрокардиографическая картина ОИМ, формируется обширный ИМ. Во втором — развивается микроинфаркт, наиболее надежным методом диагностики которого являются биомаркеры.

Используя СК-МВ, рекомендуется придерживаться следующих критериев в диагностике ОИМ как осложнений интракоронарных вмешательств [6, 9, 10]. Динамическое исследование тропонинов и СК-МВ необходимо во всех случаях, когда имелись электрокардиографические, либо клинические признаки, заставлявшие подозревать ИМ: при развитии окклюзии в пораженном сосуде, либо в его значимых более мелких ответвлениях; при регистрации ангиографических признаков феномена «no-reflow». Повторное (двух-, трехкратное) определение СК-МВ или тропонинов проводится в период 18—24 часов после выполнения процедуры. Уровень СК-МВ, более чем в 3 раза превышающий норму, позволяет диагностировать ОИМ (напомним, что для спонтанно развившегося ИМ критериальный уровень увеличения СК-МВ — более, чем в 2 раза). Более точным может быть определение соотношения уровней СК-МВ до и после интракоронарного вмешательства. Установлена следующая частота повышения СК-МВ (соотношения >1) после интракоронарных вмешательств: в 10—15 % случаев после ангиопластики; в 15—20 % после стентирования; в 25—30 % после атерэктомии; более, чем в 25 % при манипуляциях в венозных шунтах или у больных с протяженными стенозами [11].

Эксперты [7] отмечают отсутствие единой точки зрения на диагностику ОИМ как осложнения интракоронарных вмешательств в случаях с умеренным повышением СК-МВ (значения индекса более 1, но менее 3). Комитет Европейского общества кардиологов и Американской коллегии кардиологов рекомендуют считать правомочным диагноз ОИМ при повышении сердечных тропонинов (определение рекомендуют проводить в период 6—8 часов и через 24 часа) после интракоронарных манипуляций в 3—5 раз. В то же время в рекомендациях американских экспертов по чрезкожным коронарным вмешательствам указывается на недостаточность научной информации для рекомендаций по диагностике ИМ как осложнения интракоронарных вмешательств, основанных только на исследовании тропонинов.

Можно заключить, что современная диагностика инфаркта миокарда должна обязательно включать определение специфических маркеров повреждения миокарда, а именно кардиотропонинов, СК-МВ и миоглобина. Наиболее информативным является определение количества кардиотропонинов в период 6—24 часа после приступа стенокардии. Результаты исследования могут быть использованы для определения рисков летального исхода, выбора оптимальной тактики ведения больных ИБС, эффективности проводимой терапии. Особо важным представляется определение кардиотропонинов в диагностике ОКС, рецидивов инфаркта миокарда, повреждений миокарда при хирургических манипуляциях на коронарных сосудах. Повышение уровня тропонинов крови является решающим для постановки диагноза инфаркт миокарда без повышения ST сегмента на ЭКГ (NSTEMI). Однако несмотря на многочисленные исследования и рекомендации по интерпретации результатов определения кардиомаркеров, изучение их будет продолжаться.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson J. L., Adams C. D., Antman E. M., Bridges C. R., et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007. — № 50. — P. 1—157.
2. Antman E. M., Anbe D. T., Armstrong P. W., et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — № 44. P. 671—719; Circulation. — 2004. № 110. — P. 588—636.
3. Apple F. S., Wu A. H. B., Mair J., et al. // Clinical Chemistry. — 2005. — Vol. 51, № 5. — P. 810—824.
4. Apple F. S., Parvin C. A., Buechler K. F., et al. // Clin. Chem. — 2005. — № 51. — P. 2198—2200.
5. Cardiovascular biomarkers. Pathophysiology and Disease Management Edited by D.A Morrow. Humana Press New Jersey, 2006. — 620 p.
6. Croal B. L., Hillis G. S., Gibson P. H., et al. // Circulation. — 2006. — № 114. — P. 1468—1475.
7. French J. K., White H. D. // Heart. — 2004. — № 90. — P. 99—106.
8. Gonzalez A., Lopez B., Ravassa S., et al. // Cardiovascular Research. — 2009. — № 81. — P. 509—518.
9. Gustavsson C. G., Hansen O., Frennby B. // Scand Cardiovasc J. — 2004. — № 38. — P. 75—79.
10. Ioannidis J. P. A., Karvouni E., Katritsis D. G. // J Am Coll Cardiol. — 2003. № 42. — P. 1406—1411.
11. Morrow D. A., Cannon C. P., Jesse R. L., et al. // Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 356—375.
12. Panteghini M. // European Heart Journal. — 2004. — № 25. — P. 1187—1196.
13. Plebani M., Zaninotto M. // Eur. J. Cardiol. — 1998. — № 19 (Suppl. N). — P. 12—15.
14. Vittorini S., Clerico A. // Clin Chem Lab Med. — 2008. — Vol. 46 (6). — P. 748—763.