

ОБЗОРЫ

ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ КАРДИОМАРКЕРОВ
В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Н.Н. Ярохно, М.С. Новикова, М.И. Воевода

ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

В странах Европейского региона и Северной Америки на 1 млн населения приходится 30–40 тыс. больных ишемической болезнью сердца (ИБС), при этом смертность составляет 700 тыс. случаев в год. Наиболее тяжелое проявление ИБС — острый инфаркт миокарда (ОИМ). В России в последние годы уровень смертности от ОИМ составляет около 40 % в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. При этом около 20 % больных погибают на догоспитальном этапе, 12–18 % — во время лечения в стационаре, при этом почти 50 % всех летальных исходов первого месяца течения ОИМ приходится на первые часы заболевания.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, кардиомаркеры, тропонин I, тропонин T, КФКМВ, сБСЖК, ANP, BNP, NT pro-BNP.

Острые формы ишемической болезни сердца остаются главной причиной смертности населения Российской Федерации, несмотря на значительные достижения в их диагностике и лечении. Общая смертность при остром инфаркте миокарда (ОИМ) в первый месяц составляет 30–50 %, при этом 50 % этих смертей происходит в первые 2 часа, а 70 % — в первые 6 часов заболевания (ВОЗ, 1999 г.). Кроме того, эффективность реперфузионной терапии у больных с ОИМ напрямую зависит от времени от начала клинической симптоматики до проведения реперфузии [1]. Учитывая безусловную актуальность данной патологии для современного здравоохранения, исследования по уточнению отдельных патогенетических звеньев и диагностических подходов представляются достаточно важными [2].

«Золотым» стандартом в диагностике ОИМ являются тропонины T и I, которые входят в список критериев универсального определения инфаркта миокарда в США и странах Евросоюза [3, 4]. Тропоныны — это довольно крупные бел-

ки, содержание которых в миокарде достаточно высокое: для тропонина T около 5 мг/г, для тропонина I приблизительно 10 мг/г [1, 5–10]. В миокарде эти белки в основном существуют в связанной форме, но небольшие количества также находятся в цитоплазме в свободной форме [6–11]. Исследования показывают, что у здоровых людей уровень тропонинов в крови чрезвычайно низок, и даже выраженная ишемия без некроза кардиомиоцитов не приводит к повышению их концентрации в кровотоке [1, 12]. При ОИМ диагностически значимые уровни тропонина T и I достигаются через 6–12 ч после начала симптомов, и их повышенное содержание в крови сохраняется от 7 (тропонин I) до 14 (тропонин T) суток, что делает их удобными для поздней диагностики ИМ [1, 3–5, 13–19]. Однако между тропонинами T и I существует раздельная диагностическая значимость: большой разброс времени возвращения тропонина T к нормальным значениям затрудняет его использование для диагностики рецидивов ОИМ [1, 18]. Показаниями для определения уровня

Ярохно Наталья Николаевна — д-р мед. наук, проф., старший научный сотрудник лаборатории неотложной терапии

Новикова Мария Сергеевна — научный сотрудник, e-mail: marnov57@gmail.com

Воевода Михаил Иванович — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, директор

тропонинов в крови являются: выделение групп высокого риска среди больных с острым коронарным синдромом ОКС без подъема сегмента ST, подозрение на ОИМ, оценка реперфузии после тромболитической терапии, и определение группы больных, получивших наибольшую пользу от лечения низкомолекулярными гепаринами [1, 5]. Регистрация повышенной концентрации ТрI и ТрТ в крови больных с ОКС, даже при минимальных изменениях на ЭКГ (например, депрессия сегмента ST или инверсия зубца T) или при нетипичной клинической картине, является достаточным основанием для постановки диагноза инфаркта миокарда (ИМ) [6–10]. Однако в первые часы ОИМ диагностическая ценность традиционных тестов на тропонины невысока, что позволяет относить кардиотропонины к поздним диагностическим маркерам. На сегодняшний день существует еще одна группа тропонинов — высокочувствительные тропонины (HsTrop T), применение которых, согласно руководствам, возможно через 3–4 ч от начала болевого приступа. По данным ряда авторов, тропонин HsTrop T превосходит все имеющиеся кардиомаркеры по чувствительности и специфичности и является единственным верификатором ОИМ [1, 13, 14, 19], при этом большое количество исследований, как российских, так и европейских, показало, что от 5 до 10 % больных в период до шести часов от начала приступа ангинозных болей не имеют значимых отклонений уровня тропонина [6–10].

Креатинфосфокиназа (КФК) — фермент, широко представленный в мышечной ткани человека. Изолированное определение в крови общей КФК для диагностики ИМ в настоящее время большинством экспертов признано нецелесообразным из-за высокого содержания этого фермента в скелетной мускулатуре и низкой специфичности в отношении некроза миокарда [1]. КФК-МВ — это изоформа, большей частью содержащаяся в миокардиоцитах. КФК-МВ при ОИМ появляется в сыворотке крови через 3–4 ч после начала симптомов и достигает диагностически значимого уровня к 4–6 ч. Повышенный ее уровень сохраняется 48–72 ч. Согласно последним данным литературы КФК-МВ не обладает абсолютной кардиоспецифичностью, что обусловлено выходом изофермента из поврежденных скелетных мышц [3, 4, 10, 19, 20]. Для диагностики ОИМ необходимо определение концентрации этого кардиомаркера в динамике, так как КФК-МВ обладает низкой чувствительностью в раннем (до 12 ч) и позднем (после 48 ч) периодах ОИМ [1, 5, 21–24]. Миоглобин является низкомолекулярным гемсодержащим протеином, который находится во всех мышечных

клетках, при этом он легко диффундирует через мембраны поврежденных мышечных клеток [4, 5, 19, 24–27]. При ОИМ концентрация миоглобина достигает порогового уровня довольно рано — в пределах двух часов после возникновения симптомов. Он в неизменном виде выводится мочой и через 24 ч возвращается к нормальным значениям [5, 28]. Необходимо динамическое определение миоглобина — не менее двух раз за 2 ч. Диагностически значимым является прирост его концентрации 20 нг/мл/ч [6, 19]. Большое содержание миоглобина в скелетной мускулатуре, и зависимость его концентрации от функции почек ограничивают его применение для диагностики ОКС [7, 10].

Наиболее ранний кардиомаркер — сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК), также является низкомолекулярным и легко диффундирующим, который в большом количестве содержится в кардиомиоцитах [5, 15]. Максимальное содержание сБСЖК приходится на ткань миокарда: до 0,5 мг/г влажного веса [14]. J.F. Glatz и соавт. предложили использовать сердечный БСЖК в качестве кардиального маркера в 1988 г., после того, как обнаружили высвобождение этого белка из некротизированного миокарда в плазму крови [3, 14, 15]. При гибели клеток миокарда сБСЖК попадает в кровообращение в первый час от начала ангинозных болей, а диагностически значимое повышение концентрации сБСЖК в крови может наблюдаться через 1–2 ч от начала болевого синдрома [1, 3–5, 11, 13–19]. Примерно через 6 ч после повреждения миокарда уровень сБСЖК в крови достигает максимума и возвращается к почти нормальному значению в конце первых суток [6]. Некоторые исследования показывают, что при неосложненных формах ОИМ уровень сБСЖК в крови выше, чем у больных с нестабильной стенокардией, но ниже, чем при осложненных формах ОИМ ($27,9 \pm 9,6$ нг/мл). В этой работе наблюдалось постепенное снижение уровня сБСЖК у 78,3 % больных к 12 ч и у 86 % больных — к 24 ч [1–12]. В исследовании, проведенном в ПМГМУ им. Сеченова, показано, что в первые 2 и 6 ч чувствительность сБСЖК значительно выше в сравнении с другими кардиомаркерами [16]. Также по результатам многоцентрового клинического исследования ИСПОЛИН отрицательная прогностическая ценность сБСЖК выше, чем у тропонина I (0,61 и 0,45 соответственно), благодаря большей чувствительности сБСЖК [6–10, 15, 16]. По данным Н.Н. Ярошно и соавт., использование сБСЖК как скринингового кардиомаркера позволяет существенно уменьшить диагностические ошибки и ускорить адресную

госпитализацию больных ОКС на догоспитальном этапе [1, 16, 17].

Натрийуретические пептиды. Предсердный натрийуретический пептид (ANP) и мозговой натрийуретический пептид (BNP) входят в группу гормонов, секретируемых предсердием и желудочком. Увеличение напряжения миокарда при повышении давления в левом желудочке стимулирует секрецию ANP и BNP. Натрийуретические пептиды отражают сократительную функцию миокарда, соответственно могут использоваться в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний [14, 16]. В 1986 г. обнаружено, что в крови у больных сердечной недостаточностью (СН) наблюдается повышенное содержание ANP [1, 11, 16]. Данный факт спровоцировал проведение клинических исследований натрийуретических гормонов в качестве маркеров СН. В ходе клинических исследований показано, что наибольшей клинической ценностью обладает неактивный пептид NT-proBNP (является предшественником BNP) по сравнению с BNP и ANP [1, 15, 16]. За счет того, что NT-proBNP циркулирует в крови в более высокой концентрации, чем BNP, то он с меньшей скоростью выводится из организма человека (период полувыведения NT-proBNP из организма человека – 120 мин, BNP – около 22 мин) [1], а также ферментативная деградация BNP продолжается и во взятом для анализа образце крови, что значительно усложняет его количественный анализ. Пептид NT-proBNP в отличие от BNP стабилен и сохраняется в неизменном виде в образце плазмы или сыворотки крови до трех суток при комнатной температуре, что позволяет проводить его количественный анализ надежно и точно [1]. Высокую прогностическую ценность NT-pro BNP имеет у пациентов с признаками ОКС. По данным Norgaard и соавт., более точно прогнозировать течение заболевания позволяют результаты определения пептида у больных между 24 и 96 ч после приступа, когда концентрация маркера в крови выходит в линейную область значений [1]. Высокий уровень NT-pro BNP в крови больных в этот период – предвестник ухудшения их состояния, возникновения повторной ишемии, развития СН, инфаркта миокарда [1, 16]. А. Ogawa и соавт. показано, что повышенный уровень пептида является предшественником неблагоприятных патологических изменений у пациентов с ОКС без некроза кардиомиоцитов [27]. Известно большое число маркеров, которые свидетельствуют о существовании либо о возможном риске развития некроза, но у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) также важна оценка степени ишемии миокарда. В настоящее время

в США и странах Евросоюза существует единственный тест, позволяющий судить о степени ишемии миокарда – тест для определения ишемически модифицированного альбумина (ИМА) [20, 27, 29]. Этот метод основан на том, что сывороточный альбумин при контакте с ишемизированной тканью миокарда полностью или частично теряет способность связывать кобальт, т. е. определение ИМА оценивается по степени кобальт-связывающей способности сыворотки крови. По данным различных исследований показано, что у пациентов, перенесших то или иное хирургическое вмешательство, повышен уровень ИМА [20, 25–27, 29]. Данный метод может использоваться для оценки вероятности развития ишемии миокарда и нормализации коронарного кровообращения в ранней и среднесрочной перспективе [29].

Диагностика ОКС включает количественное определение кардиомаркеров на госпитальном этапе, а также экспресс-диагностику на месте (в рамках поликлинического звена и на бригадах скорой помощи), зачастую с использованием тест-полосок для качественного определения маркеров. Согласно приведенным данным, ни один из существующих кардиомаркеров не может служить единственным критерием для постановки диагноза, однако своевременное применение и грамотная интерпретация существенно упрощают диагностику и дают возможность предотвратить негативные последствия для здоровья и жизни больного. Так, применение экспресс-тестов на догоспитальном этапе дает возможность определять различные кардиомаркеры (в зависимости от времени начала болевого приступа), своевременно назначить специфическое лечение, дает явно позитивный медико-экономический эффект – уменьшение продолжительности госпитализации, снижение общих затрат. Применение количественного метода диагностики кардиомаркеров на госпитальном этапе позволяет оценивать состояние больного в динамике, отслеживать «пропущенные» и рецидивирующие ИМ, делать долгосрочные прогнозы и подбирать правильную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ярошно Н.Н., Бондарева З.Г., Николаев К.Ю. Острый инфаркт миокарда. Новые возможности лечения и прогноза. Новосибирск, 2011. 200 с.
2. Николаева А.А., Николаев К.Ю., Попова Л.В. // Сосудистая реактивность и эндотелиальные дисфункции при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (диагностика, лечение, профилактика). Новосибирск: ГПНТБ СО РАН, 2006. 192 с.

3. **Nikolaev K.Y., Voevoda M.I., Shulman V.A., Burakov A.A., Yarokhno N.N.** Circulation. Multiclinic assessment of rapid immunochromatographic assay for heart-type acid-binding protein in the early diagnosis of myocardial infarction // *Circulation*. 2012. Vol. 125, N 19. P. e38–e39.
4. **Nikolaev K.Y., Voevoda M., Yarokhno N., Balabushevich A.** Assessment of the effectiveness of early risk stratification using a new cardiac marker – heart-type fatty acid-binding protein in patients with suspected non-ST-elevation acute // *Global. Heart*. 2014. Vol. 9. N 1S. P. e30.
5. **Charles V., Pollack Jr., M.A., M.D., Frank D. Sites R. N., Frances S. Shofer Ph.D., Keara L., Sease M.A. (Ed.), Judd E., Hollander M.D.** Application of the TIMI Risk Score for Unstable Angina and Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome to an Unselected Emergency Department Chest Pain Population // *Acad. Emerg. Med*. 2006. Vol. 13, N 1. www.aemj.org.
6. **Omland T.** New sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction // *Drugs Today (Barc)*. 2011. Vol. 47, N 1. P. 303–312.
7. **Трифонов И.Р.** Биохимические маркеры некроза миокарда. Ч. II. Значение определения биомаркеров у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST // *Кардиология*. 2001. № 11. С. 91–100.
8. **Ebell M.H., Flewelling D., Flynn C.A.** A systematic review of troponin T and I for diagnosing acute myocardial infarction // *J. Fam. Pract.* 2000. Vol. 49, N 6. P. 550–556.
9. **Apple F.S., Sharkey S.W., Henry T.D.** Early serum cardiac troponin I and T concentrations after successful thrombolysis for acute myocardial infarction // *Clin. Chem*. 1995. Vol. 41, N 8, Pt. 1. P. 1197–1198.
10. **Setiadi B.M., Lei H., Chang J.** Troponin not just a simple cardiac marker: prognostic significance of cardiac troponin // *Chin. Med. J. (Engl)*. 2009. Vol. 122, N 3. P. 351–358.
11. **Головенкин С.Е., Шульман В.А., Симулин В.Н., Радионов В.В.** Диагностическая значимость экспресс-теста «КардиоБСЖК» при ранней диагностике некроза миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом // *Врач скорой помощи*. 2010. № 12. С. 10–15.
12. **Tate J.R., Bunk D.M., Christenson R.H., Katrukha A., Noble J.E., Porter R.A., Schimmel H., Wang L., Panteghini M.** Standardisation of cardiac troponin I measurement: past and present // *Pathology*. 2010. Vol. 42, N 5. P. 402–408.
13. **Арутюнов Г.П., Верткин А.Л., Воевода М.И., Гиляревский С.Р., Карпов Р.С., Кокорин В.А., Марков В.А., Мартынов А.И., Михайлов А.А., Спаский А.А.** Применение теста «КардиоБСЖК» для диагностики инфаркта миокарда (результаты всероссийского многоцентрового клинического исследования ИСПОЛИН): методические рекомендации // *Врач скорой помощи*. 2013. № 3. С. 4–15.
14. **Штегман О.А.** Внедрение нового раннего маркера миокардиального некроза в технологическую цепь ведения больных с ОКС на различных этапах оказания медицинской помощи в Красноярском крае // *Врач скорой помощи*. 2010. № 11. С. 29–34.
15. **Ярохно Н.Н., Зырянова А.В., Николаев К.Ю.** Определение сердечного белка, связывающего жирные кислоты при остром инфаркте миокарда с помощью качественного иммунохроматического теста // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2009. № 2. С. 24–27.
16. **Зырянова А.В., Ярохно Н.Н., Николаев К.Ю.** Оценка влияния клинических и лабораторных характеристик больных с острым коронарным синдромом на результаты качественного иммунохроматографического метода определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты // *Вест. новых мед. технологий*. 2010. Т. 17, № 4. С. 123–125.
17. **Орликов С.П., Чевелюк А.А., Герасимов С.П.** Первый опыт применения российской экспресс-диагностики неотложной кардиологии на догоспитальном этапе // *Врач скорой помощи*. 2010. № 5. С. 25–28.
18. **Glatz J.F., van Bilsen M., Paulussen R.J. et al.** Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox // *Biochim Biophys. Acta*. 1988. Vol. 961, N 1. P. 148–152.
19. **Shand J.A., Menown I.B., McEneaney D.J.** A timely diagnosis of myocardial infarction // *Biomark. Med*. 2010. Vol. 4, N 3. P. 385–393.
20. **Bass N.M.** Fatty acid-binding protein expression in the liver: its regulation and relationship to the zonation of fatty acid metabolism // *Mol. Cell Biochem*. 1990. V. 98, N 1-2. P. 167–176.
21. **Glatz J.F., van der Vusse G.J.** Cellular fatty acid-binding proteins: current concepts and future directions // *Ibid*. P. 237–251.
22. **Lescuyer P., Allard L., Hochstrasser D.F., Sanchez J.C.** Heart-fatty acid-binding protein as a marker for early detection of acute myocardial infarction and stroke // *Mol. Diagn*. 2005. Vol. 9, N 1. P. 1–7.
23. **Chmurzynska A.** The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism // *J. Appl. Genet*. 2006. Vol. 47, N 1. P. 39–48.
24. **Azzazy H.M., Pelsers M.M., Christenson R.H.** Unbound free fatty acids and heart-type fatty acid-binding protein: diagnostic assays and clinical applications // *Clin. Chem*. 2006. Vol. 52, N 1. P. 19–29.
25. **Motohashi K., Yamamoto Y., Shioda N., Kondo H., Owada Y., Fukunaga K.** Role of heart-type fatty acid binding protein in the brain function // *Yakugaku Zasshi*. 2009. Vol. 129, N 2. P. 191–195.
26. **Murphy E.J., Owada Y., Kitanaka N., Kondo H., Glatz J.F.** Brain arachidonic acid incorporation is decreased in heart fatty acid binding protein gene-ablated mice // *Biochemistry*. 2005. Vol. 44, N 16. P. 6350–6360.
27. **Glatz J.F., Vork M.M., van der Vusse G.J.** Significance of cytoplasmic fatty acid-binding protein for the ischemic heart // *Mol. Cell Biochem*. 1993. Vol. 123, N 1-2. P. 167–173.
28. **Ishii J., Wang J.H., Naruse H., Taga S., Kinoshita M. et al.** Serum concentrations of myoglobin vs human

- heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction // Clin. Chem. 1997. Vol. 43. P. 1372–1378.
29. Pelsers M.M., Hermens W.T., Glatz J.F. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury // Clin. Chim. Acta. 2005. Vol. 352, N 1–2. P. 15–35.

FEATURES OF VARIOUS CARDIAC MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE CORONARY SYNDROME (REVIEW)

N.N. Yarohno, M.S. Novikova, M.I. Voevoda

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine of SB RAMS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

Summary. Currently, the incidence of coronary heart disease (CHD) in the countries of the European Region and North America, one million of the population accounts for 30–40 thousand of patients, and the mortality rate of 700.000 cases per year. The most severe manifestation of ischemic heart disease — acute myocardial infarction (AMI). In Russia, in recent years the death rate from AMI is approximately 40 %. However, about 20 % of patients die in dimensional stage, 12–18 % of patients during treatment in the hospital, with almost 50 % of all lethality outcomes of the first month of the current AMI occur within the first hours of the disease.

Keywords: acute coronary syndrome, myocardial infarction, cardiomegaly, troponin I, troponin T, ANP, BNP, NT pro-BNP.

Статья поступила 22 сентября 2014 г.