

# Неотложная кардиология

---

Учебное пособие

Под редакцией  
П.П. Огурцова, В.Е. Дворникова



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2016

## 2. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ

Успешное лечение больного с ИМ прежде всего определяется максимально ранним его диагнозом и достоверной оценкой эффективности его лечения. Для этого большое значение имеет несомненный прогресс в освоении новых биохимических методов исследования.

Определение лабораторных маркеров у пациентов с признаками ОКС в настоящее время необходимо для ранней диагностики ИМ, своевременного проведения лечебных мероприятий и мониторинга их эффективности. Для ранней диагностики ИМ необходимы сведения о таких белках, как тропонины Т и I, МГ, сердечном белке, связывающем жирные кислоты, а также о МВ-КФК. Оценить состояние пациента в динамике и эффективность терапии позволяют сывороточные ферменты АСТ, ЛДГ и ее фракции, КФК. Кроме того, в последнее время появляется новый перспективный маркер неотложных состояний в кардиологии — микрорибонуклеиновые кислоты (микроРНК), которые в экспериментальных работах показали свою значимость не только в качестве этиотропного биомаркера, но и в качестве эффективного терапевтического средства.

### **Ранняя диагностика инфаркта миокарда**

#### **Миоглобин**

МГ — гемсодержащий белок с молекулярной массой 17,3 Да. Он был выделен в чистом виде из скелетных мышц и миокарда многих видов животных и человека, а в гладких мышцах не обнаружен. МГ — один из ключевых соединений, определяющих интенсивность окислительного метаболизма в скелетной мышце и особенно в миокарде. Основная его функция — транспорт кислорода от гемоглобина, а также поддержание оптимального кислородного градиента вблизи митохондрий. МГ выступает и как депо накопления кислорода в мышцах: депонирование происходит в период покоя, расход — в момент сокращения. Одна-

ко «емкость» этого источника кислорода невелика — при ишемии миокарда адекватное снабжение миоцита кислородом осуществляется лишь в течение 15–20 с.

МГ локализуется в различных участках миоцитов. Благодаря мобильности, отсутствию прочных связей с внутриклеточными структурами, а также небольшой молекулярной массе он быстро выходит из миоцита при его повреждении, попадает в кровь, а затем выводится почками с мочой. В норме почками выводится не более 4 мкг/сут МГ (в среднем 2–4 нг/мл). Содержание МГ в сыворотке в норме составляет у мужчин 22–66 мкг/л, у женщин — 21–49 мкг/л.

При развитии некроза миокарда мембраны кардиомиоцитов разрушаются и содержимое клетки, в том числе и белки, поступает в кровь. Так как МГ имеет молекулярную массу меньшую, чем ферменты — маркеры некроза миокарда (КФК или ЛДГ), он появляется в кровотоке заметно раньше. Повышение уровня МГ в крови наблюдается уже через 2–3 ч после появления боли при ИМ и сохраняется 2–3 сут. Повышение уровня МГ в первые 2 ч выявляется у 50%, к 3-му часу — у 92%, к 5-му часу — у 100% больных с ИМ. Уровень МГ при ИМ может повышаться в 4–10 раз и более. Устойчивая гипермиоглобинемия (>900 мкг/л) в 1-е сутки заболевания — наиболее информативный показатель неблагоприятного исхода ИМ. Степень повышения МГ в крови зависит от площади повреждения миокарда. Это самый «короткоживущий» маркер острого ИМ — его уровень приходит к норме, как правило, за 24 ч. При развитии осложнений ИМ (СН) уровень МГ повышен более 3 сут. В этом и заключается его уникальная диагностическая ценность. Повышенный уровень МГ после острого приступа ИМ свидетельствует о расширении зоны ИМ. Повторные повышения уровня МГ в крови на фоне уже начавшейся нормализации говорит об образовании новых некротических очагов. При ишемии миокарда, возникающей во время приступов стенокардии, без развития очаговых некротических изменений, может выявляться повышение уровня МГ в крови, однако степень этого повышения незначительна. У больных с ИМ наряду с миоглобинемией выявляется миоглобинурия (повышение МГ в моче), чего не наблюдается у больных с приступами стенокардии. Таким образом, МГ очень важен для диагностики как первичного, так и повторного ИМ. Наиболее целесообразно определять МГ в крови в 1-е сутки после приступа болей. Существенный недостаток этого маркера — его низкая специфичность; он появляется в крови также и при повреждении скелетных мышц.

## Тропонин Т и тропонин I

Тропонины — белки, локализованные в сердечной мышце и участвующие в регуляции ее сокращения. В мышечной клетке присутствуют три формы тропонинов — I, T и C — в соотношении 1:1:1. Они входят в состав тропонинового комплекса, который связан с белком тропомиозином. Последний вместе с актином образует филаменты миоцитов — важнейший компонент сократительного аппарата клеток поперечно-полосатой мускулатуры. Все три тропонина участвуют в Ca-зависимой регуляции акта сокращения-расслабления.

Тропонин I — ингибирующая субъединица этого комплекса, связывающая актин в период расслабления и тормозящая аденозинтрифосфатазную (АТФ) активность актомиозина, предотвращая мышечное сокращение в отсутствие ионов кальция. Тропонин C — Ca-связывающая субъединица, содержащая четыре рецепторных участка для связывания кальция. Тропонин T — регуляторная субъединица, прикрепляющая тропониновый комплекс к тонким филаментам и тем самым участвующая в кальций-регулируемом акте сокращения.

Тропонины I и T существуют в трех изоформах, уникальных по структуре для каждого типа поперечнополосатых мышц (быстрых, медленных и сердечных). Кардиальная изоформа тропонина I содержит дополнительный N-терминальный полипептид, чем существенно отличается от тропонина I, находящегося в скелетной мускулатуре, и поэтому является абсолютно специфичным миокардиальным протеином. Молекулярная масса тропонина I — около 24 кДа. В диагностике острого ИМ используют сердечные изоформы как тропонина I, так и тропонина T. Они могут быть выявлены среди аналогичных белков скелетных мышц иммунологически, с помощью моноклональных антител. Оба маркера (тропонины I и T) могут быть обнаружены в крови пациента спустя 3–6 ч после начала боли в груди, достигая пикового уровня в течение 12–36 ч (а иногда и позже). Повышенная концентрация сердечных тропонинов в образцах крови может быть обнаружена спустя 8 дней после начала первых клинических симптомов. Референтные пределы содержания тропонина I в сыворотке 0–0,5 нг/мл, тропонина T — 0–0,1 нг/мл.

Недавно разработанные высокочувствительные (high sensitive — hs) тесты способны с высокой точностью определять концентрации тропонинов в нанокolicествах (нг/л или пг/мл). В соответствии с данными, приведенными в клинических рекомендациях учрежденных профильной комиссией Минздрава России по клинической лабораторной диагностике в 2013 г., составленных В.В. Вельковым, результаты мно-

гочисленных исследований показали, что нормальные уровни тропонинов у здоровых лиц, не имеющих кардиальных, ренальных и других патологий, могут иметь значения в зависимости от производителя тест-системы от 3 до 40 нг/л.

Тропонины в миоцитах содержатся в двух пулах: в структурном, когда находятся в миофибриллах, и цитозольном — в свободном от миофибрилл состоянии, в виде комплексов, содержащих их разные формы. Именно цитозольный пул выходит в кровоток при раннем развитии повреждений миокарда. Высококчувствительные тропониновые тесты фиксируют именно этот ранний выход цитозольных тропонинов в кровоток и отражают динамику этого процесса. Относительно более длительный и поздний выход тропонинов из разрушенных миофибрилл связан с более серьезными повреждениями миокарда.

Считается, что кроме ИМ причинами повышения уровня тропонинов в кровотоке могут быть следующие:

- *Маломасштабный некроз миоцитов.* Это наиболее распространенный процесс, который может вызываться ишемическим или воспалительным состоянием, прямой травмой и токсическими причинами, включая сепсис.
- *Апоптоз, или запрограммированная смерть клеток.* Апоптоз на фоне сохраненной целостности клеточных мембран связан с активацией каспаз, вызывающих деградацию структурных белков миокарда, что может приводить к высвобождению тропонинов в кровоток.
- *Нормальный метаболизм миоцитов.* На протяжении жизни обновлению подвергаются около 50% кардиомиоцитов. Пока неясно, связан ли процесс обновления миоцитов с высвобождением тропонинов в кровоток.
- *Высвобождение продуктов протеолитической дегградации тропонинов из миоцитов.* Предполагается, что такой процесс может происходить без гибели миоцитов и без нарушения целостности клеточных мембран. В результате протеолиза образуются мелкие фрагменты тропонинов, которые проходят через неповрежденные клеточные мембраны.
- *Повышенная проницаемость клеточных стенок.* Обратимое повреждение мембран кардиомиоцитов при напряжении миокарда или при ишемии позволяет тропонинам цитозоля выходить в кровоток.

Высококчувствительное определение тропонинов базируется на применении моноклональных антител, узнающих различные эпи-

топы (участки молекулы) кардиального тропонина. Высокая вариабельность эпитопов тропонинов и большое количество их комплексов и форм являются причиной того, что различные производители тропониновых тестов, чтобы улучшить их чувствительность, включают в тест все большее количество различных антител. В итоге тесты различных производителей имеют разные показатели чувствительности (нижний предел определения), разные значения 99-го перцентиля (верхний референтный предел), разные значения диагностических уровней (уровни, пограничные для ИМ). В целом уровень, соответствующий 99-му перцентилю, является специфическим для различных диагностических наборов различных производителей; его значения составляют:

- для теста hscTnI Singulex Erenna — 8 нг/л;
- для теста hscTnI Abbott ARCHITECT — 12 нг/л;
- для теста hscTnT Roche — 14 нг/л;
- для теста hscTnI PATHFAST Mitsubichi — 20 нг/л;
- для теста hsTnI ADVIA Centaur Siemens — 40 нг/л.

Новое всеобщее (универсальное) определение ИМ, совместно сформулированное в 2012 г. Европейским кардиологическим обществом, Американской коллегией кардиологов, Американской ассоциацией сердца и Всемирной федерацией сердца, устанавливает, что:

- предпочтительными маркерами для диагностики ИМ являются кардиальные изоформы тропонинов T или I;
- значения концентраций кардиального тропонина должны выражаться в нг/л или пг/мл;
- повышенная концентрация кардиального тропонина — это уровень, превышающий таковой для 99-го перцентиля (только высокочувствительные тропониновые тесты способны определять в здоровой популяции уровни тропонинов для 99-го перцентиля);
- конкретные значения концентрации тропонина, характерные для 99-го перцентиля, установленные производителем, включая таковые для многих высокочувствительных тестов, могут быть найдены в инструкциях к тестам или в недавних публикациях;
- *повышение или снижение концентрации тропонинов по отношению к уровню 99-го перцентиля* — существенно для диагноза острого ИМ;
- дискриминирующее значение 99-го перцентиля, необходимое для принятия решения о постановке или исключения диагноза ИМ, должно быть определено в каждой лаборатории для каждого специфического теста (с соответствующим контролем качества);