

УДК 577.122.8

Биохимические изменения в организме при инфаркте миокарда

*Халипина Д.В., студент
Россия, 105005, г. Москва, МГТУ им. Н.Э. Баумана,
кафедра «Биомедицинские Технические Системы»*

*Научный руководитель: Ершов Ю.А., д.т.н, профессор
Россия, 105005, г. Москва, МГТУ им. Н.Э. Баумана
bauman@bmstu.ru*

Инфаркт миокарда — одна из клинических форм ишемической болезни сердца (болезнь, которая развивается при недостаточном поступлении кислорода к сердечной мышце по коронарным артериям). ИБС протекает с развитием некроза участка миокарда, обусловленного абсолютной или относительной недостаточностью его кровоснабжения. Часто заболевание протекает циклически, необходимо учитывать период болезни.

Зачастую ИМ начинается с нарастающих болей за грудиной, нередко носящих пульсирующий характер. Характерна обширная иррадиация болей - в руки, спину, живот, голову и т.д. Больные беспокойны, тревожны, иногда отмечают чувство страха смерти. Часто присутствуют признаки сердечной и сосудистой недостаточности - холодные конечности, липкий пот и др. Болевой синдром длительный, не снимается нитроглицерином. Возникают различные расстройства ритма сердца, падение АД. Указанные выше признаки характерны для 1 периода - болевого или ишемического.

Таблица 1

Наиболее характерные факторы риска ишемии (5-бальная шкала)

Общий холестерин крови, мг %	
Менее 160	1
160-199	2
Неизвестно	3
200-239	4

240 и более	5
Липопропротеиды высокой плотности, мг %	
Более 60	1
56-60	2
Неизвестно	3
35-55	4
Менее 35	5

Данная тема очень важна в связи с зависящей от правильного и своевременного определения биохимических анализов распространенностью риска клинической смерти от ИМ.

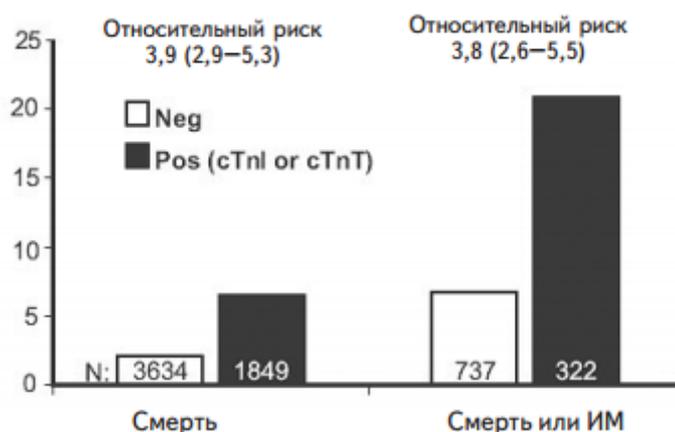


Рис. 1. Риск смерти или ИМ в зависимости от результатов определения тропонина

Длительность 1 периода от нескольких часов до 2-х суток. Объективно в этот период можно найти: увеличение (затем снижение) АД (артериального давления); увеличение частоты сердечных сокращений; иногда слышен патологический 4-й тон при аускультации; биохимические изменения крови связаны с реакцией организма (см. Таблицу 2 (продукты гидролиза)), характерные признаки на ЭКГ (электрокардиограмма) представлены на рис. 2-5.

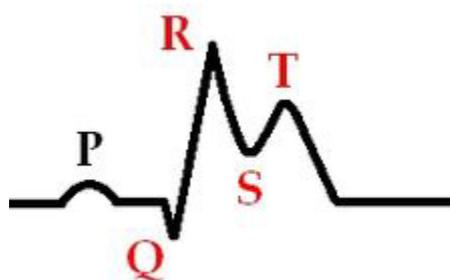


Рис. 2. Стадия развивающегося инфаркта миокарда (0-6 часов)

Стадия развивающегося инфаркта миокарда

- Куполообразный сегмент ST выше изолинии
- Сегмент ST сливается с зубцом T
- Зубец R высокий
- Зубец Q невысокий

2-й период - острый (лихорадочный, воспалительный), характеризуется возникновением некроза сердечной мышцы на месте ишемии. Появляются признаки асептического воспаления, начинают всасываться продукты гидролиза некротизированных масс. Боли, как правило, проходят. Длительность острого периода до 2-х недель. Самочувствие больного постепенно улучшается, но сохраняется общая слабость, недомогание, тахикардия. Тоны сердца глухие. Повышение температуры тела, обусловленное воспалительным процессом в миокарде, обычно небольшое, до 38°C, появляется обычно на 3-й день заболевания. К концу первой недели температура, как правило, нормализуется.

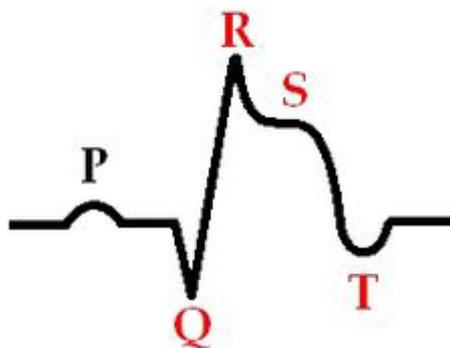
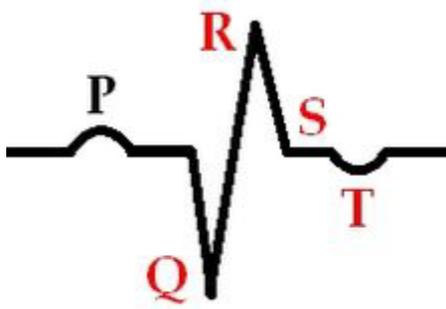


Рис. 3. Острая стадия инфаркта миокарда (6-7 суток)

Острая стадия инфаркта миокарда

- Отрицательный зубец T
- Уменьшение амплитуды зубца R
- Углубление зубца Q

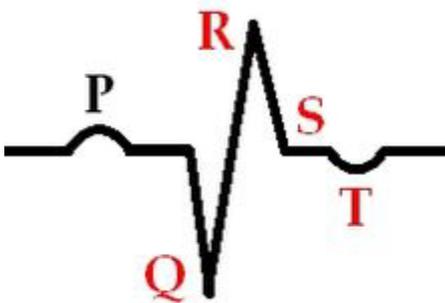
3 период (подострый или период рубцевания) длится 4-6 недель. Характерным для него является нормализация показателей крови (ферментов), нормализуется температура тела и исчезают все другие признаки острого процесса: изменяется ЭКГ, на месте некроза развивается соединительно-тканый рубец. Субъективно больной чувствует себя здоровым.



Заживающий инфаркт миокарда (7-28 суток)

Рис. 4. Заживающий инфаркт миокарда

4й период (период реабилитации, восстановительный) - длится от 6-ти месяцев до 1 года. Клинически никаких признаков нет. В этот период происходит компенсаторная гипертрофия интактных мышечных волокон миокарда, развиваются другие компенсаторные механизмы. Происходит постепенное восстановление функции миокарда.



Заживший инфаркт миокарда (на 29 сутки - до нескольких лет)

- Стойкий зубец Q
- Сниженная амплитуда зубца R
- Положительный зубец T
- Комплекс ST на изолинии

Рис. 5. Заживший инфаркт миокарда

Классификация ИМ по стадиям развития:

- **Продромальный** период (0-18 дней)
- **Острейший** период (до 2 часов от начала ИМ)
- **Острый** период (до 10 дней от начала ИМ)
- **Подострый** период (с 10 дня до 4-8 недель)
- Период **рубцевания** (с 4-8 нед до 6 месяцев)

Классификация ИМ по анатомии поражения:

- Трансмуральный
- Интрамуральный
- Субэндокардиальный
- Субэпикардиальный

Классификация ИМ по объёму поражения:

- Крупноочаговый (трансмуральный), Q-инфаркт
- Мелкоочаговый, не Q-инфаркт

При инфаркте миокарда из кардиомиоцитов в больших количествах высвобождаются специфические белки. Скорость поступления этих белков в кровоток зависит от их расположения в клетке, молекулярной массы и локального кровообращения и лимфообращения. Сроки появления тех или иных белков, конечно, важны для диагностики, но определить показания к восстановлению перфузии нужно немедленно, поэтому диагноз инфаркта миокарда надо поставить до получения ответа из лаборатории - по клиническим данным и ЭКГ. Появилась возможность прикроватного определения этих белков в крови, что должно облегчить диагностику, особенно при сомнительной ЭКГ.

Таблица 2

Биохимические маркеры ИМ

Маркер	Появление от начала заболевания, ч	Период, в течение которого концентрация маркера в крови повышена	Чувствительность/специфичность через 6 ч после ИМ, %	Режим определения
Миоглобин	1-4	24 ч	78-91/59-100	Каждые 30-60 мин
МВ-КФК	4-6	72-96 ч	48-75/90-99	Каждые 8 ч в 1-е сут, затем 1 раз в день до нормализации
Кардиотропин Т	4-12	7-14 сут	67-89/84-95	При поступлении, затем через 6-12 ч после начала болевого приступа
Кардиотропин I	4-12	7-10 сут	63-82/98-99	

Основные принципы биохимического исследования:

а) Временные параметры - АСТ и КФК появляются через 5-6ч после ИМ, а нормализуются - АСТ через 30-36 ч, а КФК - через 1 сутки. ЛДГ повышается через 12-14ч и держится 2-3 недели.

б) Динамичность исследования - анализы берутся 2-3 раза в неделю.

в) Органоспецифичность ферментов: фракции КФК - ММ (в мозгу), МВ (в сердце), ВВ (в мышцах). Надо исследовать КФК (МВ). Фракции ЛДГ - 1-2 (ИМ), 3 (ТЭЛА), 4-5 (поражение печени или ПЖ). Также в крови исследуют ЦРБ (при ИМ - 1-3 креста) и фибриноген (повышен - более 4 тыс. мг/%).

Активность креатинкиназа (**КФК**) повышается через 4-8 ч после окклюзии коронарной артерии, а через 48-72 ч обычно нормализуется, но если полагаться только на общую активность КФК, это может привести к гипердиагностике инфаркта миокарда: даже в/м инъекция может повысить ее в 2-3 раза, а инъекции анальгетиков часто делают при боли в груди.

Другие причины повышения общей активности КФК: поражение скелетных мышц (миопатии, полимиозит, травмы, судороги, длительный постельный режим), электрическая кардиоверсия, катетеризация сердца, гипотиреоз, инсульт, операции. Вне сердца МВ-фракции КФК содержится мало, поэтому повышение ее активности более специфично. Однако это повышение происходит не только при инфаркте миокарда, но и при операциях на сердце, миокардитах, электрической кардиоверсии. Если активность МВ-фракции больше или равна 2,5% общей активности КФК, то скорее поврежден миокард, а не скелетные мышцы, но когда общая активность КФК резко повышена из-за повреждения мышц или, напротив, нормальная, этот критерий ненадежен.

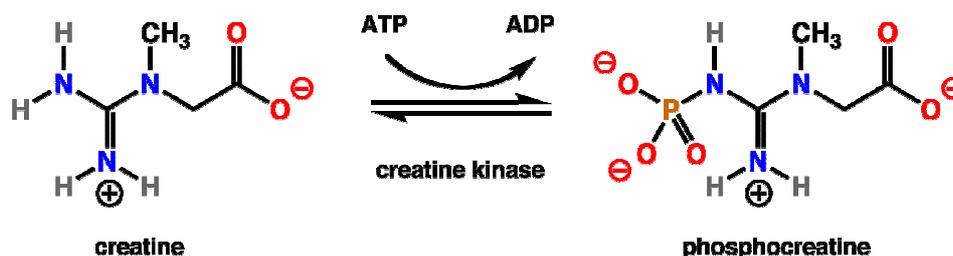


Рис. 6. Химическая формула МВ-КФК

Повышение активности МВ-фракции КФК более специфично для инфаркта миокарда. При повреждении скелетных мышц она меняется мало, поскольку содержание этого изофермента во внесердечных тканях невелико. Активность МВ-фракции КФК начинает повышаться и достигает пика раньше, чем общая КФК, и возвращается к норме через 36- 72 ч. Этот показатель бывает также повышен при миокардите, после

неоднократной кардиоверсии, после операций на сердце, при гипотиреозе, однако в этих случаях не бывает характерной для инфаркта динамики. Обычно при инфаркте миокарда активность МВ-фракции КФК превышает 2,5% общей КФК. Активность КФК и ее МВ-фракции определяют при поступлении больного, через 12 ч и через 24 ч.

МВ-фракция КФК существует в крови в виде изоформ– МВ1 и МВ2. Отношение МВ2/МВ1 – очень чувствительный признак инфаркта миокарда: более чем у 90% больных через 4-6 ч после окклюзии коронарной артерии оно превышает 1,5.

Чувствительный и высокоспецифичный признак инфаркта – повышение уровня **сердечных тропонинов Т и I**. Их уровень начинает расти через 3 ч после окклюзии и остается повышенным несколько дней, что позволяет поставить диагноз у больных, поступивших более чем через 48 ч после появления боли в груди. Многие клиники отдают предпочтение именно этому методу. Более того, уровень сердечных тропонинов позволяет судить о прогнозе: согласно исследованиям, чем выше уровень тропонина I и чем раньше становится положительным экспресс-анализ на тропонин Т, тем хуже ближайший прогноз.

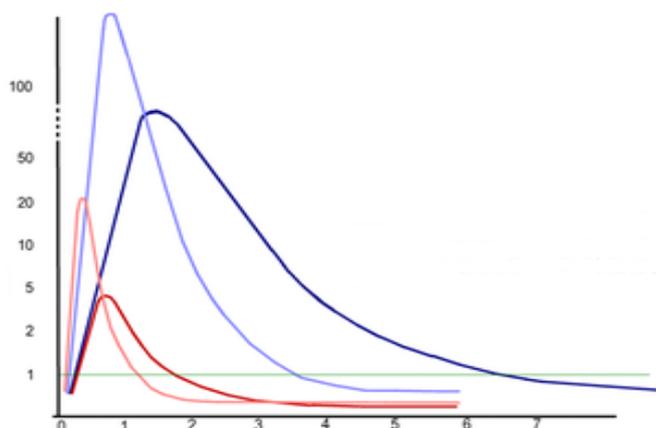


Рис. 7. Диаграмма изменения по концентрации в крови в дн: тропонин (без реперфузии) – синяя линия, тропонин (с реперфузией) – голубая линия, креатинкиназа (без реперфузии) – красная линия, креатинкиназа (с реперфузией) – розовая линия

При повреждении миокарда в кровь попадает миоглобин, его можно обнаружить уже через 2 ч после окклюзии коронарной артерии. Однако миоглобин быстро выводится почками; кроме того, специфичность этого признака невелика.

Через 24-48 ч после окклюзии коронарной артерии начинается подъем активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Она достигает пика на 3- 5-е сутки и возвращается к норме через 7-10 суток. Раньше активность ЛДГ определяли прежде всего у больных,

госпитализированных через 2-3 дня после появления боли, когда активность КФК уже возвращается к норме; теперь в таких случаях чаще определяют уровень тропонинов.

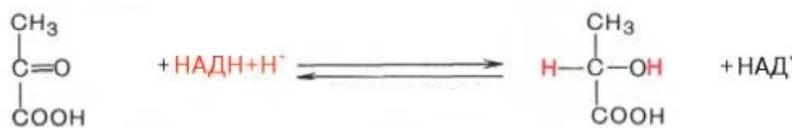


Рис. 8. Химическая формула ЛДГ

Существует 5 изоферментов ЛДГ, для миокарда наиболее специфична ЛДГ1. Если ее активность превышает активность ЛДГ2, вероятен инфаркт миокарда.

Диагностика инфаркта миокарда

Точная диагностика инфаркта миокарда невозможна без проведения специальных анализов крови. Количество нейтрофильных лейкоцитов растет в течение первых-вторых суток, на третьи сутки уровень лейкоцитов достигает своей высшей точки и спадает до нормального количества, при одновременном нарастании СОЭ. Это связано с возникновением воспалительных процессов и образованием рубца. Также, в первое время отмечается повышение ферментативной активности в тканях миокарда. Появление в сыворотке крови маркеров, указывающих на некротические изменения в мышцах сердца, дает основание предположить инфаркт миокарда. Тропонин, сократительный белок в нормальном состоянии не встречается в сыворотке крови, но всегда присутствует при инфаркте миокарда.

Исследование крови на биомаркеры при остром коронарном синдроме, как правило, производится:

- Ø в момент поступления больного в стационар,
- Ø через 2 часа после начала болевого приступа,
- Ø повторно через 6 - 12 часов после болевого приступа,
- Ø в дальнейшем может исследоваться ежедневно для контроля лечения, определения прогноза заболевания, диагностики рецидива ИМ.

Биохимические исследования уточняют диагностику ИМ:

- диагноз ИМ не ставится лишь на основании изменений концентрации кардиоспецифических маркеров в крови, для этого должны быть клинические и (или) электрокардиографические признаки, указывающие на возможность ИМ;

- динамика изменений уровня биохимических маркеров чрезвычайно важна для диагностики рецидива ИМ на фоне острого инфаркта.

Класс I

1. Биомаркеры некроза миокарда следует определять у всех больных с симптомами, соответствующими ОКС (уровень обоснованности: С).

2. Клинические характеристики больных (анамнез, обследование) следует использовать в сочетании с биомаркерами при диагностическом обследовании в связи с подозрением на ИМ (уровень обоснованности:С).

3. Сердечный тропонин является предпочтительным маркером для постановки диагноза ИМ. Креатинкиназа типа МВ (ККМВ) при массовых анализах является приемлемой альтернативой, когда возможность определения сердечного тропонина отсутствует (уровень обоснованности: А).

4. Кровь следует получать для анализа при поступлении в стационар и затем по мере клинической необходимости. В большинстве случаев кровь надо получать при поступлении и через 6–9 часов (уровень обоснованности: С).

5. Если анамнез свидетельствует в пользу ОКС, нижеследующее считается указанием на некроз миокарда, соответствующий ИМ (уровень обоснованности С):

- Максимальная концентрация сердечного тропонина за пределами 99% интервала значений (при оптимальной точности, соответствующей <10% коэффициента вариации) контрольной группы хотя бы в одном случае в течение 24 часов после клинического события (для определения времени начала повреждения полезно выявление наличия подъема или снижения концентрации маркера);
- Максимальная концентрация ККМВ за пределами 99% интервала значений контрольной группы того же пола в двух последовательно взятых пробах крови (результаты определения ККМВ должны повышаться и/или снижаться).

Класс IIВ

1. Для больных, обследуемых в пределах 6 часов после появления симптомов, следует учитывать, кроме сердечного тропонина, ранние маркеры некроза миокарда. Наиболее исследованным в этом смысле является миоглобин (уровень обоснованности В).

2. Ускоренный «вводный» протокол с частым взятием крови для определения маркеров некроза миокарда может быть уместен, если он привязан к терапевтическим стратегиям (уровень обоснованности: С).

Класс III

1. Массовую концентрацию ККМВ, активность ККМВ, аспартатаминотрансферазу (АсАТ), β гидроксibuтиратдегидрогеназу и/или лактатдегидрогеназу не следует использовать в качестве биомаркеров для диагностики ИМ (уровень обоснованности: С).

2. Для больных с диагностическими аномалиями ЭКГ при поступлении (например, новое повышение сегмента ST) диагностику и лечение не следует затягивать до получения результатов анализа биомаркеров (уровень обоснованности: С).

Биохимические маркеры некроза миокарда

Некроз миокарда сопровождается высвобождением структурных белков и других внутриклеточных макромолекул в интерстициальное пространство вследствие нарушения целостности клеточных мембран. В число этих биомаркеров миокардиального некроза входят сердечный тропонин I и T (сTnI и сTnT), КК, миоглобин, лактатдегидрогеназа и другие (табл. 1.1). Исходя из большей чувствительности и тканевой специфичности в сравнении с другими известными биомаркерами некроза, предпочтительным биомаркером для выявления повреждения миокарда считается сердечный тропонин. Для диагноза острого, развивающегося или недавнего ИМ требуется выявление характерного подъема или снижения уровня биомаркера некроза в сочетании с клиническими признаками (симптомы или ЭКГ) того, что причиной повреждения миокарда является ишемия. Поскольку распознавание ИМ важно для прогноза и лечения, определение биомаркеров некроза показано для всех больных с подозрением на ОКС. Важные характеристики этих биомаркеров рассмотрены в этом разделе далее.

Таблица 3

Свойства биомаркеров некроза миокарда

Биохимический маркер	Молекулярная масса, г-моль	Специфичность в отношении сердечной мышцы	Преимущества	Недостатки	Длительность сохранения повышенного уровня
Миоглобин	18 000	Отсутствует	Высокая чувствительность и предсказательное значение	Низкая специфичность при наличии повреждения	12-24 ч.

			отрицательного результата. Применимость для раннего выявления ИМ и реперфузии	я скелетных мышц и почечной недостаточности. Быстрое выведение из организма после некроза	
h-FABP	15 000	+	Раннее выявление ИМ	Низкая специфичность при наличии повреждения скелетных мышц и почечной недостаточности	18-30 ч
Массовая концентрация КК-МВ	85 000	+++	Способность выявлять повторный инфаркт. Большой опыт применения в клинике.	Сниженная специфичность при повреждении и скелетных мышц	24-36 ч
Изоформы КК-МВ	85 000	+++	Раннее выявление ИМ	Недостаточная доступность, малый опыт использования	18-30 ч

cTnT	37 000	++++	Средство ранжирования риска. Выявление ИМ в срок до двух недель. Высокая специфичность в отношении ткани сердца	Не является ранним маркером некроза миокарда. Серийные исследования необходимы для выявления раннего повторного инфаркта	10-14 дней
------	--------	------	---	--	------------

Граничные величины для принятия решений

По мере того как нижние пределы детектирования (НПД) снижались вследствие совершенствования имеющихся в продаже тест-систем для определения сердечного тропонина, все большее значение для клинической практики приобретал потенциальный прогностический смысл умеренного (низкоуровневого) возрастания сердечного тропонина. Консенсусная рекомендация в настоящее время заключается в том, что верхнюю границу нормы для сердечного тропонина и ККМВ можно определить по 99 перцентилю контрольной популяции. Подробно определение этой граничной величины и характеристики аналитических методов рассмотрены в разделе «Аналитические аспекты определения биомаркеров при ОКС». При проведении предсказательных исследований у больных, у которых клинические данные убедительно свидетельствуют в пользу ОКС (например, в клинических испытаниях), показано, что концентрация тропонина на нижнем пределе детектирования связана с повышенным риском повторения сердечных эпизодов при сравнении с пациентами, у которых тропонин не выявлялся. В исследовании «Лечение Агграсатом и определение стоимости терапии при инвазивных или консервативных подходах» (Treatment with Aggrastatand Determine Cost of Therapy with an Invasiveor Conservative Strategy, (TACTICS) — TIMI 18) у больных с исходной концентрацией cTnI в диапазоне чуть выше 99 процента для для использованного метода анализа (0,1 мкг/л, коэффициент вариации 20%) было выявлено, что у них риск смерти или повторного ИМ более чем в 3 раза выше, чем у больных с уровнем cTnI < 0,1 мкг/мл.

Это наблюдение прогностической важности низкоуровневого повышения сердечного тропонина было независимо подтверждено при использовании другого метода определения сТnI в двух отдельных клинических наблюдениях (OPUSTIMI 16 и FRISC II), а также в популяционном исследовании. В последнем случае больных с болями в грудной клетке разделили на 4 группы в соответствии с верхней концентрацией сТnI: отрицательный уровень сТnI (<НПД), низкий уровень сТnI (от \geq НПД до <99 процента, коэффициент вариации (КВ) 10%, средний уровень сТnI (от \geq 99 перцентилья, КВ 10%), ниже рекомендованного производителем диагностического предела для ИМ) и высокий уровень сТnI (большого или равного рекомендованного производителем диагностическому пределу для ИМ) и нашли, что смертность за 6 мес повышалась в соответствии с этой градацией при сравнении с больными, негативными по сТnI (соотношение рисков (СР) 2,5 при 95% доверительном интервале (ДИ) 1,4–4,4 в группе с низким уровнем сТnI; СР 3,9 при ДИ 2,3–6,8 в группе со средним уровнем сТnI; СР 6,1 при ДИ 4,2–8,7 в группе с высоким уровнем сТnI). По мере будущих усовершенствований рабочих характеристик тест-систем связь между концентрацией тропонина на нижнем пределе выявления и исходом ОКС будет требовать непрерывного внимания и оценки.

Список литературы

1. Ленинджер А.В. Основы биохимии. М.: Мир, 1985. 1055 с.
2. Ершов Ю.А. Основы молекулярной диагностики. М.: Издательство МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2014. 400 с.
3. Ершов Ю.А. Общая биохимия. М.: Высшая школа, 2002. 560 с.
4. Строев Е.А. Биологическая химия. М.: Высшая школа, 1986. 348 с.
5. Преображенский М.А. Химия биологически активных соединений: углеводов, липидов, липопротеидов. М.: Высшая школа, 2001. 125 с.
6. Фетисова Т.В., Фролькис Р.А. Биохимия инфаркта миокарда. М.: Киев Здоровье, 1989. 168 с.
7. Сыркин А.П. Инфаркт миокарда. М.: Медицинское информационное агенство, 2003. 320 с.