

УДК 616.127–005.8–07

## ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ

**Куриляк М.М., Ожгибесова М.А., Ганеева Е.Р.**

*ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь,  
e-mail: mariamiroslavovna@mail.ru*

Произведен анализ исследования экспертов Европейского общества кардиологов о чувствительности и специфичности маркеров тропонинов (TnI, TnT), миоглобина и креатинфосфокиназы (СК-МВ) и других работ по данной проблеме. Самым информативным для диагностики является исследование уровня таких биомаркеров как тропонины в первые 6–24 часа после приступов стенокардии или же после приступа острого инфаркта миокарда. Произведен анализ повышения уровня СК-МВ и тропонинов при инфаркте миокарда на примере клинического случая, для более точного представления важности использования данных биомаркеров для диагностики повреждения миокарда. По полученным результатам исследования можно оптимизировать тактику ведения пациентов, определять риски формирования осложнений и летального исхода при патологиях сердца и контролировать эффективность назначаемой терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца. Также в статье приведена классификация биомаркеров, в зависимости от этапа формирования патологии сердца. Классифицируют биомаркеры также в зависимости от их специфичности и чувствительности. Приведенные классификации и исследования дают возможность продемонстрировать немалую пользу использования данных биомаркеров для диагностики сердечно-сосудистых патологий, связанных с некротическими изменениями в миокарде, а также при симптоматике острого коронарного синдрома.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, тропонины, миоглобин, СК-МВ.

## LABORATORY MARKERS OF MYOCARDIAL DAMAGE IN MODERN CARDIOLOGY

**Kyriliak M.M., Ozhgibesova M.A., Ganeeva E.R.**

*Perm state medical university, Perm, e-mail: mariamiroslavovna@mail.ru*

The analysis of the study of experts of the European society of cardiology on the sensitivity and specificity of markers of troponins (TnI, TnT), myoglobin and creatine phosphokinase (SC-MV) and other works on this problem. The most informative for diagnosis is the study of the level of biomarkers such as troponins, in the first 6–24 hours after angina attacks or after an attack of acute myocardial infarction. The analysis of the increase in the level of SC-MV and troponins in myocardial infarction on the example of a clinical case, for a more accurate representation of the importance of using these biomarkers for the diagnosis of myocardial damage. According to the results of the study, it is possible to optimize the tactics of patient management, to determine the risks of complications and death in heart disease and to monitor the effectiveness of therapy in patients with coronary heart disease. The article also presents the classification of biomarkers, depending on the stage of formation of heart disease. Biomarkers are also classified according to their specificity and sensitivity. These classifications and studies provide an opportunity to demonstrate the considerable use of these biomarkers for the diagnosis of cardiovascular diseases associated with necrotic changes in the myocardium, as well as in the symptoms of acute coronary syndrome.

**Keywords:** myocardial infarction, troponins, myoglobin, SC-MV

Инфаркт миокарда по-прежнему занимает особое место в кардиологии. Эта патология сопряжена не только с осложнениями, но и нередко угрожает жизни пациента. Зачастую формируется по известному сценарию. Существующие факторы кардиального риска и/или дисфункция эндотелия запускают воспалительные и атеросклеротические изменения. Они, в свою очередь, вызывая ишемию миокарда и/или коронарный тромбоз, либо эмболию коронаров формируют участок некроза с последующим возникновением аритмии и кардиосклероза. Далее происходит ремоделирование и дилатация желудочков, приводящие к недостаточности сердца с возможностью летального исхода.

В диагностической медицине исследования в направлении определения биохимических маркеров повреждения миокарда основываются на базе этой теории патогенеза заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Классификация биомаркеров заболеваний сердечно-сосудистой системы:

- 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

Провоспалительные цитокины: IL – 6; Туморнекротизирующий фактор альфа (TNFальфа)

Маркеры нестабильной бляшки: Матриксная металлопротеиназа – 9, Миелопероксидаза, Молекулы межклеточной адгезии (ICAM, VCAM).

Маркеры нестабильной бляшки: Растворимый комплекс CD0L (sCD40L), Плацен-

тарный фактор роста (IGF), Плазменный протеин А, ассоциированный с беременностью (РАРР -А).

Острофазные реактанты: С-реактивный белок (hsCRP)

Маркеры ишемии: Ишемия модифицированный альбумин (ИМА), не связанные с альбумином жирные кислоты (FFAu), Холин, Гликогенфосфорилаза ВВ.

Маркеры некроза: сТnТ, сТnI, Креатинкиназа МВ, Кардиопротеин, связывающий свободные жирные кислоты (Н-FABP), Миоглобин (Mb).

#### **Миокардиальная дисфункция: BNP, NTproBNP**

Данная классификация важна, так как практически каждый биомаркер, представленный в ней, может быть использован для диагностики повреждений миокарда. Следует обратить внимание на перечень показателей повреждения миокарда, которые используются для диагностики острого коронарного синдрома (ОКС). Диагностика по определению концентрации биомаркеров проводится с помощью специальных тест-систем. Нужно сказать о том, что все-таки, самым важным критерием для каждого маркера является признание его эффективности для диагностики патологий сердечно-сосудистой системы, и доказательность этой эффективности. Расценивая биохимические маркеры по степени эффективности их диагностики, следует заметить, что она существует для следующих показателей: сердечные тропонины, изоформа МВ креатинкиназы, миоглобин, NTproBNP, hsCRP. Два последних не являются прямыми показателями некроза, но маркер NTproBNP – показывает функциональные возможности миокарда, а hsCRP – это маркер воспаления, он характеризует дестабилизацию атеросклеротической бляшки и степень повреждения мышечной стенки сердца. Благодаря тому, что данные маркеры были внедрены в медицинскую деятельность для диагностики, стало более ясным формирование таких диагнозов, как инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия.

Несомненно, стоит заметить, что большинство традиционно используемых биомаркеров уходят из современной диагностической медицины. Например, такие показатели, как креатинфосфокиназа, изоформы лактатдегидрогеназы, аспартаттрансаминаза. В настоящий момент определение их концентрации с целью диагностики ОКС не рекомендуется.

Наиболее подробно рассмотрим диагностическую ценность таких маркеров как тропонины, СК-МВ и миоглобин.

#### **TnT и TnI**

В кардиологии для диагностики повреждения миокарда все чаще стали определяться такие биомаркеры как тропонины, а конкретнее, тропониновый комплекс кардиомиоцитов – кардиоспецифические белки TnT и TnI.

Что же такое тропонин? Тропонин – это структура, входящая в состав поперечно-полосатой мускулатуры, имеющая белковую природу. Его локализация – это тонкие миофиламенты сократительной части миокардиоцита. В состав тропонина входят три компонента, такие как: TnC, TnT и TnI. TnC по своему аминокислотному составу абсолютно идентичен миофибриллам миокарда. TnT и TnI это белковые компоненты тропонина, которые отличаются своим аминокислотным составом от сократительных миофибрилл миокарда. Таким образом, можно заверить, что TnT и TnI – это в действительности специфичные для миокарда изоформы тропонина. Если говорить о массе, то молекулярный вес TnT равен 37000 дальтон, TnI – 24000 дальтон. Также, эти два вида тропонинового маркера отличаются и количественным содержанием в кардиомиоцитах. Концентрация TnT в кардиомиоцитах в 2 раза превышает количественную концентрацию TnI. В самой клетке кардиомиоцита тропонины лежат организованно, но иногда можно встретить и свободные формы биомаркеров тропонинового ряда в цитоплазме клеток миокарда.

Если говорить о здоровом человеке, то у него тропонины в крови должны непременно отсутствовать. Если в организме человека произошел некроз миокарда, или же иначе сказать инфаркт, то при этом состоянии происходит гибель миокардиоцитов и тропонины, входящие в их состав, выходят из разрушенных клеток и направляются в кровеносное русло, циркулируя там как в свободной, так и в связанной форме. По прошествии 5 часов от начала приступа инфаркта миокарда, есть возможность определения тропонинов в венозной крови. Максимальная концентрация тропонинов наступает через 12–24 часа. Но даже при этом тропонины не являются самыми ранними биомаркерами для диагностики инфаркта миокарда.

Наиболее ранним в диагностике острого инфаркта миокарда является миоглобин. Обнаружить его в крови представляется возможным уже через 3,5 часа от начала приступа. К нормальным концентрационным показателям тропонин вернется через 15–39 часов. Если конкретизировать концентрационное повышение уровня отдельных форм тропонинов, то повышение уровня TnT в крови наблюдается примерно через

5 часов, TnI спустя 4,5 часа. В среднем, максимальная концентрация тропонинов наблюдается: TnT – через 18 часов, а TnI через 19 часов. Таким образом, несомненно, следить за повышением концентрации уровня данных диагностических биомаркеров необходимо на протяжении 6–12 часов [1].

У тропонинов существует еще одна особенность. Она связана с длительностью их «диагностического окна». При инфарктах, имеющих крупные очаги поражения, высокий уровень тропонина TnI в крови сохраняется в течении недели, а уровень TnT не уменьшается на протяжении двух недель. Поэтому, необходимо осторожно диагностировать давность инфаркта миокарда по концентрации тропонинов в крови, ведь картина может дать представление о событии, на самом деле, произошедшем 1–2 недели назад.

Самым ранним биомаркером инфаркта миокарда является миоглобин, и в этом заключается его диагностическая ценность. Давайте разберемся, что же такое миоглобин. Миоглобин – это белок, который находится в мышечной ткани сердца и скелетной мускулатуре. По своей функции миоглобин очень схож с гемоглобином, он обеспечивает перенос кислорода из легких к тканям, в нашем случае, к тканям сердца. После того, как миоглобин связывается с молекулой кислорода, он преобразуется в оксимиоглобин. Молекула кислорода освобождается от молекулы оксимиоглобина при сокращении миофибрилл, то есть при сокращении сердца. В условиях неповрежденного миокарда миоглобин не выходит в кровеносное русло. При повреждении сердечной мышцы, молекулы миоглобина попадают в кровоток, и у врача появляется возможность своевременно диагностировать инфаркт [2].

Нужно обратить внимание на то, что же представляет особую диагностическую ценность биомаркеров в общем. Это присущие им такие качества, как чувствительность и специфичность. М. Plebani с соавторами, в сравнительном аспекте, исследовали чувствительность и специфичность миоглобина, СК, СК-МВ, TnT и TnI в диагностике острого инфаркта миокарда через 3, 6 и 12 часов от начала развития заболевания.

По результатам анализа Plebani видно, что через 3 часа после инфаркта максимальная чувствительность наблюдается у миоглобина (69%). Спустя 6 часов возрастает чувствительность тропонинов и СК-МВ более чем в 1,5 раза, а к 12 часам все четыре показателя имеют чувствительность – 100%.

Говоря же о специфичности, отмечает, что самым высоким уровнем обладают тропонины, а самый низкий уровень наблюдается у миоглобина. Соотношение чувствительность и специфичности у тропонинов примерно соответствовало соотношению чувствительности и специфичности у СК-МВ [3].

По результатам этого исследования, можно заверить, что использование тропонинов, СК-МВ и миоглобина как маркеров острого коронарного синдрома вполне обосновано.

Проводить исследование уровня этих маркеров возможно в виде двойного теста, с определением динамики изменения их концентрации. В первую очередь, необходимо исследовать количество миоглобина, так как он является ранним, наиболее чувствительным биомаркером повреждения миокарда, а также наблюдение изменения концентрации тропонинов в течение суток. Из-за своей высокой специфичности тропонины являются ценными маркерами в диагностике инфаркта миокарда после реанимационных мероприятий и хирургических вмешательств, так как СК в подобных ситуациях реагирует на повреждение скелетных мышц. Но, несмотря на их высокую специфичность, повышение концентрации тропонинов может наблюдаться также при ряде других заболеваний, таких как: дилатационные кардиомиопатии, заболевания центральной нервной системы, хроническая почечная недостаточность, сепсис, заболевания легких и эндокринной системы, ВИЧ-инфекция, тяжелые классы хронической сердечной недостаточности. Конечно, при данных заболеваниях, диагностируемая концентрация тропонинов будет меньше, чем при коронарогенных некрозах (инфаркте миокарда). При хронической почечной недостаточности, появление в крови TnT

Биомаркер	Чувствительность			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-МВ	46 (27–67)	88 (70–97)	100 (87–100)	78 (66–88)
СК	31 (14–52)	54 (33–73)	88 (70–97)	66 (52–78)

связано с резкспрессией генов, отвечающих за синтез кардиального TnT в поперечно-полосатой мускулатуре, при этом, для таких больных это свидетельствует о неблагоприятном прогнозе течения заболевания. Также появление TnT в скелетных мышцах может свидетельствовать о мышечной дистрофии Дюшена и полимиозите.

Говоря о главном преимуществе именно тропонинов, в сравнении с другими диагностическими маркерами, нужно упомянуть про их специфическую способность реагировать даже на самые незначительные очаги повреждения стенки миокарда [4]. В литературе высказывается мнение о том, что некроз даже 1 грамма миокарда сопровождается появлением высоких концентраций тропонинов в крови.

Какова же концентрация тропонинов в норме? В настоящее время точной информации об этом, к сожалению, нет. Можно утверждать о том, что даже самое незначительное повышение уровня тропонинов в крови уже представляет немалую опасность для пациента [5]. В этом смысле, логичной является точка зрения экспертов Европейского общества кардиологов и Американской коллегии кардиологов, которая заключается в том, что любое повышение уровня тропонинов, при обострении ИБС и при интракоронарных вмешательствах, говорит об инфаркте миокарда.

Какой же уровень тропонинов следует считать повышенным? Повышение уровня тропонинов мы можем диагностировать, если его количественное значение превышает 99 перцентиль от среднего значения, полученного в контрольной группе.

На данный момент, представляется возможным исследование уровня тропонинов не только количественным методом, но и качественным, путем экспресс-обнаружения тропонинов «у постели больного». При этом положительный результат будет наблюдаться при концентрации тропонинов 1нг/мл и выше. При анализе результатов на диагностических полосках экспресс-теста необходим определенный опыт, чтобы избежать субъективизма. Для более точного определения концентрации тропонинов используются иммунохемилюминисцентные методики и иммуноферментный анализ [6].

Если же обнаружение тропонинов, по какой-либо причине не представляется возможным, целесообразным будет исследование уровня биомаркера СК-МВ. Диагностировать инфаркт врач сможет только в том случае, если уровень СК-МВ будет превышен на 99 перцентилей, по сравнению с контрольной группой. Если же нет возможности исследования и этого био-

маркера, тогда альтернативой может стать биомаркер СК. Патология выявляется также при двойном увеличении его концентрации.

В качестве примера можно рассмотреть клинический случай резкого повышения концентрации СК-МВ у пациента с инфарктом миокарда. В день поступления пациента в поликлинику, ему был проведен качественный тест на тропонины, без определения фракций и количественный тест на определение СК-МВ. Тропониновый тест, как в день поступления, так и на следующий день давал положительный результат. Уровень СК-МВ в день поступления был резко повышен – 100 ед./л., тогда как в норме уровень СК-МВ равен 6–25.

Увеличение количественного уровня тропонинов и СК-МВ при диагностике инфаркта миокарда, доказательно показывает нам корреляцию данных биохимических маркеров с уровнем некротических изменений кардиомиоцитов [7]. Данный момент дает возможность врачам выбирать быструю и правильную тактику лечения и оказания помощи пациентам.

Немаловажное значение имеет определение уровня маркеров при рецидивах инфаркта миокарда, а также определение их концентрации при интракардиальных хирургических вмешательствах. Но, важным является то, что уровень полученного количественного значения маркеров должен быть на 20% больше предыдущего.

Такое осложнение, как острый инфаркт миокарда, может возникнуть после хирургического интракардиального вмешательства. Это возможно в результате двух процессов: 1) При формировании интракардиального тромба; 2) Жировая эмболия интраваскулярной бляшкой. Возникновение тромба приводит к обширному инфаркту миокарда, а эмболия приводит к развитию микроинфаркта. Именно для диагностики микроинфаркта необходимо использовать биомаркеры.

Диагностирование инфаркта миокарда как осложнения интракардиального вмешательства необходимо через 18–24 часа после проведения операции. Если говорить про биомаркер СК-МВ, то его превышение в 3 раза и более свидетельствует о поражении миокарда некрозом. Более полную картину можно проследить, если определить концентрацию СК-МВ не только после, но и до проведения операции. Операции, проводимые на миокарде, могут быть следующего плана, это: ангиопластика, стентирование и шунтирование.

Подведя итоги и обобщив исследовательские данные по увеличению концентрации биомаркеров, можно сказать, что

в современном мире диагностика инфаркта миокарда непременно должна базироваться на определении уровня содержания специфических маркеров. В первую очередь, таких как тропонины, СК-МВ и миоглобин. Определение данных биомаркеров является чрезвычайно информативным методом диагностики инфаркта миокарда, и это очень важно, ведь инфаркт миокарда это патология, которая встречается довольно часто в наше время. Результаты определения количества биомаркеров повреждения миокарда помогут определить риски летального исхода, выбрать наиболее оптимальную тактику лечения и проследить эффективность назначенной терапии заболевания. Также, важным является определение количества биомаркеров и при хирургических манипуляциях на миокарде и коронарных сосудах. В данном случае, при повышении уровня тропонинов, уже можно поставить диагноз – инфаркт миокарда, даже без использования дополнительных методов диагностики этого заболевания, например, таких как ЭКГ. Однако изучение биомаркеров будет продолжаться.

#### Список литературы

1. Vittorini S., Clerico A., Cardiovascular biomarkers: increasing, impact of laboratory medicine in cardiology practice // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2008. – Т. 46; № 6. – С. 748–763.
2. Голубев М.В. Миоглобин в диагностике инфаркта миокарда // *Медицина обо мне*. 2015. – [https://medaboutme.ru/zdorove/publikacii/stati/sovety\\_vracha/miogloblin\\_v\\_diagnostike\\_infarkta\\_miokarda/](https://medaboutme.ru/zdorove/publikacii/stati/sovety_vracha/miogloblin_v_diagnostike_infarkta_miokarda/) (Дата обращения 15.12.2018).
3. Plebani M., Zaninotto M., Cardiac markers: present and future // *International Journal of Clinical & Laboratory Research*. – 1999. – Т. 29; № 2. – С. 56–63.
4. Сапрыгин Д.Б., Романов М.Ю. Миокардиальные маркеры. Значение тропонинов I и T, креатинкиназы МВ и миоглобина в диагностике острого инфаркта миокарда // *Лабораторная медицина*. – 2000. – №3. – С. 13–17.
5. Clerico A., Passino C., Vittorini S., Emdin M. New and emerging biomarkers of heart failure // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. – 2009. – Т. 46 № 3. – С. 107–128.
6. Plebani M., Harmonization in laboratory medicine: requests, samples, measurements and reports // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. – 2016. – Т. 53; № 3. – С. 184–196.
7. Lippi G., Targher G., Franchini M., Plebani M., Genetic and biochemical heterogeneity of cardiac troponins: clinical and laboratory implications // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2009. – Т. 47; № 10. – С. 1183–1194.