

Современный статус применения миокардиальных биомаркеров некроза при остром коронарном синдроме

Сапрыгин Д.Б.

В 2000 году ведущими кардиологическими сообществами был принят консенсусный документ: «Пересмотр дефиниции инфаркта миокарда. Критерии острого, развивающегося или недавнего инфаркта миокарда». В нем утверждалась ключевая роль определения в крови сердечных тропонинов (сТнI и сТнТ) в диагностике инфаркта миокарда (ИМ). За год до появления этого «кардиологического» документа Национальная Академия Клинической Биохимии (НАКБ) США, которая является академией Американской Ассоциации Клинической Химии (ААСС) опубликовала «Рекомендации по использованию сердечных маркеров при коронарной болезни сердца», которые и были положены в основу вышеупомянутого консенсусного документа.

Публикация консенсусного документа в большинстве международных и национальных кардиологических журналов, а также принятие его в качестве национального документа кардиологическими ассоциациями и научно-практическими обществами многих стран, включая РФ (ВНОК, 2004 г.), послужило стимулом для широкого внедрения в клиническую практику определения сТн и проведения множества клинических исследований их значимости при остром коронарном синдроме (ОКС).

Накопившейся объем научно-практической информации был обобщен специалистами НАКБ и завершился выпуском в 2007 году многостраничного документа: «Практическое руководство по клинической характеристике и применению биохимических маркеров при остром коронарном синдроме» (далее – «Руководство»). Прежде, чем перейти к изложению основных рекомендаций «Руководства», важно отметить ряд положений, свидетельствующих об уровне его подготовки и, соответственно, весомости каждой из рекомендаций.

1. В подготовке документа приняли участие ведущие ученые США и ряда Европейских стран, имеющие персональный научный и клинический опыт применения кардиомаркеров.

2. В обсуждении проекта «Руководства» участвовало двадцать три (23!) профессиональных медицинских ассоциаций и обществ.

3. Активное участие в разделе «Аналитика» принял рабочий комитет IFCC по стандартизации маркеров кардиального повреждения.

4. Поскольку «Руководство» предназначено для применения в клинической практике, каждая из предлагаемых рекомендаций оценивалась с использованием формы ранжирования и критериев, принятых кардиологическими сообществами США и Европы, учитывающих уровень показания для применения (I, Ia, Ib и III) и весомость доказательств (A, B, C).

5. Использование «Руководства» предусматривает тесное взаимодействие врачей и другого медицинского персонала между собой и администрацией, а также необходимость сотрудничества с производителями оборудования и тест-систем с целью довести до их сведения клинические проблемы, возникающие при практической реализации рекомендаций.

6. Содержится настоятельная рекомендация специалистам лабораторной медицины ознакомить клиницистов с аналитическими возможностями представляемых тест-систем, исходя из существующих свидетельств того, что эта информация может самым решительным и неожиданным образом повлиять на принятие клиницистами финального решения.

Рассматривая сами рекомендации, следует прежде всего отметить, что полученные новые научные факты и клинические данные позволили авторам «Руководства» изменить понятие «миокардиальные биомаркеры», подразумевая под этим не только Тропонины, но и ряд дополнительных биохимических анализов, характеризующих те, или иные изменения в сердечной мышце (например воспалительный процесс или ремоделирование), имеющие место в течение развития ОКС или прогнозируемые в дальнейшем, после завершения острого периода.

В связи с этим, одним из важнейших компонентов «Руководства» на наш взгляд следует представить попытку классификации биохимических маркеров в диагностике и оценке ОКС (табл. 1), а также описание свойств миокардиальных биомаркеров повреждения (некроза) сердечной мышцы и характеристика их изменений при ОКС (табл. 2).

ОКС является весьма гетерогенным как в плане этиопатогенеза, так и ЭКГ и клинических проявлений. Наиболее частой причиной развития ОКС являются эрозия или разрыв воспаленной атеросклеротической бляшки с последующим формированием внутриаартериального (внутрикоронарного) тромба. Однако у большинства пациентов с симптомами ОКС тромб создает только временную или неполную обструкцию просвета коронарной артерии (например, стелющийся тромб), что приводит к развитию ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ (нестабильная стенокардия или ИМ без стойкого подъема сегмента ST – ИМБП ST) при варьирующей клинической картине заболевания. У остальных больных с ОКС (около 30%) на ЭКГ отмечается стойкий подъем сегмента ST (ОКСП ST или ИМП ST), что отражает наличие островозникшей полной окклюзии русла коронарной артерии.

Тактика ведения больных ОКС с ИМП ST и ИМБП значительно отличается. Так целью лечения больных с ИМП ST является немедленное применение тромболитической терапии и (или) транслюминальной ангиопластики. В противоположность этому, ведение пациентов с ИМБП ST включает в себя терапевтические мероприятия, направленные на предотвращение тромбообразования, и агрегации тромбоцитов, устранения ишемии. Тромболитические агенты у таких больных не эффективны и противопоказаны. В связи с этим во всех руководствах по ведению больных с обеими форма-

Таблица 1.

Биохимические маркеры в диагностике и стратификации риска ОКС

1. Биохимические маркеры (биомаркеры) миокардиального некроза;
2. Натрийуретические пептиды;
3. Биохимические маркеры воспаления;
4. Биохимические маркеры ишемии

ми ОКС настоятельно рекомендуется применять определение кардиомаркеров повреждения - некроза миокарда, причем, как подчеркивается в цитируемом выше «Руководстве» НАКБ и в руководстве по ведению больных с ИМП ST, выпущенном в свет двумя ведущими кардиологическими обществами США в 2004 году, определение кардиомаркеров должно быть частью обследования этих пациентов, но реперфузионная терапия должна быть начата как можно скорее вне зависимости от проведения тестирования кардиомаркеров или получения результатов анализа.

Значение определения сТн имеет решающее значение у пациентов ОКС БПST, ибо у этой категории больных отсутствуют выраженные изменения на ЭКГ (вплоть до того, что ЭКГ при поступлении может быть нормальной). В этом случае постановка диагноза и начало проведения лечебных процедур может быть основано только на результатах выявления повышенных концентрации сТн в крови (сыворотка, плазма). Значимость показателей биомаркеров достаточно полно отражены как в данном «Руководстве», так и в нескольких руководствах по ведению больных ОКС без подъема сегмента ST: кардиологическим сообществом США (2002 г.), Европейским обществом кардиологов (2002 г.), Всероссийским научным обществом кардиологов (2006 г.).

Таблица 2.

Свойства биомаркеров миокардиального некроза

	Тропонины	Молекулярный вес	Кардиоспецифичность	Особенности	Первое повышение концентрации
1	сТнТ	37000	++++	Детекция ИМ до 2 нед. 10–14 дней	3–4 час
	сТнI	23500	++++	Детекция ИМ до 7 дн. 4–7 дней	4–6 час
2	КК МВ*	85000	+++	Возможность выявления реинфаркта	3–4 час
3	Миоглобин	18000	отсутствует	Ранняя детекция ИМ 12–24 часа	1–3 час
4	БСЖК**	15000	+	Ранняя детекция ИМ 18–30 часов	1–3 час

*КК МВ – фермент креатинкиназы МВ, **БСЖК – белок, связывающий жирные кислоты

Однако наиболее полные рекомендации по применению сТн и других кардиомаркеров (миоглобин) содержатся в «Руководстве» НАКБ, хотя в большинстве из них либо уточняются прежние рекомендации от 2000 года, или выносятся в более категоричной форме, что очевидно связано с накопленным за этот период времени новыми клиническими данными и экспериментальными исследованиями.

Далее представлена квинтэссенция этих рекомендаций:

1. Биомаркеры некроза миокарда следует измерять у всех пациентов с клинической картиной, характерной для ОКС.

2. При подозрении на ИМ клиническую картину (история болезни, физический осмотр) и данные ЭКГ следует оценивать в сочетании со значениями биомаркеров.

3. Кардиальный тропонин является предпочтительным маркером при диагностике ИМ. Если его измерение невозможно, приемлемая альтернатива – измерение массы КК МВ.

4. Кровь для тестирования следует собирать при поступлении пациента в больницу. Время последующего серийного сбора образцов зависит от клинических обстоятельств. В большинстве случаев кровь следует собирать при поступлении и спустя 6–9 часов.

5. При наличии в истории болезни данных, подтверждающих ОКС, следующие отклонения говорят о некрозе миокарда, характерном для ИМ, если:

- Максимальная концентрация кардиального тропонина, превышающая 99 перцентиль, выявляется по меньшей мере в одном случае в течение первых суток после клинического проявления ОКС.
- Максимальная концентрация КК МВ превышает 99 перцентиль в 2-х последовательных образцах.

6. У пациентов, поступающих в пределах 6 часов после появления симптомов возможно измерение раннего маркера некроза миокарда в дополнение к кардиальному тропонину. Наиболее изученный маркер для этой цели – миоглобин.

7. Вопрос специфичности сердечных тропонинов не следует связывать с вопросом о механизме повреждения (например, ИМ или миокардит).

8. Общую КК, активность КК МВ, АСТ, ЛДГ, ГБДГ не рекомендуется измерять в качестве биомаркера при диагностике ИМ.

9. Повышенный уровень сТн отражает некроз клеток миокарда, хотя вопрос о возможности утечки Тн из ишемически обратимо поврежденных клеток нельзя считать окончательно решенным. В тоже время в случае отсутствия явных клинических признаков ОКС и неясных изменений на ЭКГ, но с выявлением повышения уровня сТн (выше верхней границы референсных значений – «cut-off») имеются все основания для диагноза – «тропониновый» ИМ.

10. У больных с повышенным уровнем сТн краткосрочный и отдаленный прогнозы менее благоприятны по сравнению

Таблица 3.

Универсальная дефиниция ИМ

Критерии острого ИМ

Термин «инфаркт миокарда» следует использовать при наличии признаков некроза миокарда и клинических проявлений ишемии. В этих условиях основанием для диагноза ИМ является соответствие любому из следующих критериев:

Выявление повышения и последующего снижения уровней кардиальных биомаркеров (предпочтительно тропонина) с превышением значения 99 перцентиля для верхней границы контрольного диапазона (URL*), по меньшей мере, в сочетании с хотя бы одним из следующих признаков ишемии:

- симптомы ишемии
- изменения ЭКГ, характерные для новой ишемии (новые изменения ST-T), или новая блокада левой ножки пучка Гисса (LBBB);
- развитие патологических зубцов Q на ЭКГ;
- «свежая» потеря жизнеспособного миокарда или нарушение региональной подвижности стенки, подтвержденные методами визуализации.
- Превышение значения 99 перцентиля (URL) при измерении кардиальных биомаркеров у пациентов с нормальными базовыми уровнями тропонина во время проведения чрескожного коронарного вмешательства (PCI) говорит о препроцедурном некрозе миокарда в том случае, если превышает верхнюю границу (URL) более чем в 3 раза, и, следовательно является основанием для диагноза PCI-обусловленного ИМ;
- Превышение значения 99 перцентиля (URL) при измерении более чем в 5 раз в сочетании с новыми патологическими зубцами Q или ангиографически подтвержденной «свежей» закупоркой шунта или нативной коронарной артерии, или выявлением новой потери жизнеспособного миокарда методами визуализации принято считать основанием для диагноза ИМ, обусловленного АКШ;
- Результаты патологического исследования, указывающие на ОИМ.

* верхняя граница уровня референсных значений

нию с пациентами без такого повышения (нестабильная стенокардия). Риск новых коронарных событий и смертности коррелирует со степенью возрастания концентрации сТн у отдельных больных с любыми формами ОКС.

11. Эффективность лекарственной терапии у больных с ИМБП ST может быть оценена путем мониторингирования уровней с Тн.

Вслед за «Руководством» НАКБ экспертная группа ведущих кардиологов США и Европы по поручению соответству-

ющих кардиологических сообществ опубликовала в том же 2007 г. документ под названием «Универсальная дефиниция ИМ», в котором представлены критерии острого ИМ. (табл. 3). Как видно из представленных материалов, диагностические критерии ИМ расширены, уточнены и касаются ИМ, возникающего при проведении процедур чрескожной ангиопластики и операций аорто-коронарного шунтирования.

В основном документ во многом повторяет основные положения рекомендаций «Руководства» НАКБ, дополнив его перечнем гипертропонинемий, не обусловленных ишемией миокарда.

Таким образом можно считать, что вопросы применения миокардиальных биомаркеров повреждения (некроза) при ОКС обозначены практически во всех национальных и международных руководствах по ведению больных с различными формами ОКС, а конкретные вопросы их реализации в клинической практике представлены в документах кардиологических сообществ США, Европы и других стран, включая РФ (благодаря инициативе и активной позиции ВНОК) и позволяют еще более расширить их применение в широкой клинической практике.*

* Список литературы находится в редакции