

---

# БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ И НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

А.А. Турна

Клиническая больница № 83 ФМБА  
Ореховый бульвар, 28, Москва, Россия, 115562

В.М. Девиченский

Кафедра клинической лабораторной диагностики  
ФГОУ ДПО ИПК ФМБА России  
Волоколамское шоссе, 91, Москва, Россия, 125371

Прогноз осложнений и исходов инфаркта миокарда в течение многих лет является одной из наиболее актуальных проблем в кардиологической практике. При широком выборе методов лечения инфаркта миокарда важнейшей задачей остается выявление групп пациентов, которые имеют высокий риск развития осложнений и неблагоприятных прогнозов. Определение кардиоспецифичных биомаркеров давно и достаточно широко применяется в современной кардиологической практике с целью выявления опасных групп пациентов. Именно методы лабораторной диагностики, на ранних этапах заболевания, способствуют выявлению пациентов с острым коронарным синдромом, нестабильной стенокардией и последующему прогнозированию исхода основного заболевания.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, тропонины, матриксная металлопротеиназа-9 (желатиназа В), креатинфосфокиназа, С-реактивный белок, высокочувствительный С-реактивный белок.

В течение нескольких десятилетий сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности населения в индустриально развитых странах, в том числе и в России. Несмотря на очевидный успех в лечении острого инфаркта миокарда (ИМ) и нестабильной стенокардии (НС), как основных форм острого коронарного синдрома (ОКС), с применением тромболитической терапии и/или интервенционных методов реваскуляризации, на их долю приходится более 50% всех летальных случаев. Ключевыми проблемами ведения пациентов с ОКС являются быстрая и точная постановка диагноза, отбор больных на ранних этапах госпитализации, оценка степени риска и прогноза основного заболевания. Следует отметить, что именно трудность диагностики и неблагоприятный прогноз существенно повышают их медицинскую и социальную значимость, поэтому ранняя и точная диагностика основных форм ОКС позволит открыть перспективы в профилактике и мониторинге заболевания.

Биохимические изменения ОКС достаточно хорошо изучены, из кардиомиоцитов в больших количествах высвобождаются ферменты, скорость поступления которых в кровоток зависит от их местоположения в клетке, молекулярной массы и локального кровообращения. Однако спектр применяемых лабораторных показателей не столь широк, диагностическая значимость некоторых из них используется не в полной мере, другие находятся на стадии изучения, роль третьих — дискутируется. При этом исследование кардиоспецифических маркеров для возможности прогнозирования исходов ОКС выполнялось во многих крупных международных рандомизированных исследованиях.

Известно, что пациенты с ОКС представляют собой неоднородную группу, как по клинической картине, так и по диагностическим показателям, однако они являются следствием одного и того же патофизиологического процесса: разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки (АБ), часто сочетающихся с тромбозом и эмболизацией более дистально расположенных участков сосудистого русла. При этом наиболее высокая летальность регистрируется у больных в первые часы ИМ. Те же временные особенности характерны и для опасных осложнений, таких как кардиогенный шок, фибрилляция желудочков, острая левожелудочковая недостаточность. Характер течения болезни в первые часы и дни во многом определяет и отдаленный прогноз у больных ИМ.

Неоценимым вкладом в диагностику и прогноз ОКС является введение в клиническую практику определения в сыворотке или плазме крови миокардиальных маркеров — тропонинов I (ТнI) и T (ТнT), отвечающих критериям абсолютной специфичности при высокой диагностической чувствительности. Современная классификация основных форм ОКС предусматривает разделение больных на две основные группы: первая — со стойкой элевацией сегмента ST и вторая — без подъема сегмента ST. Наиболее четким в диагностическом, клиническом и прогностическом значении является Тн у больных со стойкой элевацией сегмента ST. При коронарной ангиографии у таких пациентов в 90% случаев выявляется полная окклюзия одной из основных ветвей коронарного русла. Поэтому выявление повышенной концентрации Тн в крови у пациентов со стойкой элевацией сегмента ST, как правило, подтверждает диагноз ИБС. В клинической практике грамотное использование тропонинов должно ограничиваться двумя последовательными анализами — при поступлении и через 12 часов после первого определения. Доказано, что пациенты с повышенным содержанием в сыворотке крови тропонинов имеют неблагоприятный кратко- и долгосрочный прогноз по сравнению с больными, не имеющими такого повышения. В то же время для пациентов без элевации сегмента ST это представляет собой достаточно серьезную диагностическую проблему. Данная группа больных гетерогенна по клиническим проявлениям и функциональным характеристикам, что соответственно затрудняет постановку окончательного диагноза (ИМ или НС), а также оценку прогноза заболевания. Детальные клиничко-биохимические исследования Тн-позитивной группы больных без элевации сегмента ST позволили установить, что долгосрочный прогноз во многом зависит от степени возрастания концентрации Тн в крови больных по сравнению с «исходной» пробой. В настоящее время Тн-тестирование считается одним из важнейших факторов стратификации больных ОКС без элевации сегмента ST, которое способствует дифференцировке пациентов на группы с высоким и низким риском развития кардиальных осложнений в ближайшем и отдаленном периодах. Следует отметить, что у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST повышение в крови маркеров некроза миокарда сопряжено с высоким риском развития ИМ и смерти.

Вместе с тем локализация ИМ в сочетании с ЭКГ-признаками также может рассматриваться как способ выявления больных, относящихся к наиболее высокому риску сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Так, ИМ нижней локализации характеризуется более благоприятным прогнозом, чем передней, однако его со-

четание со значительным снижением сегмента ST в перикардиальных отведениях или с признаками поражения правого желудочка повышает частоту развития сердечной недостаточности, повторного ИМ и внезапной смерти до 4 раз.

Исследования последних лет доказывают, что система протеолиза представляет собой одно из новых перспективных диагностических направлений, где значительное внимание уделяется изучению протеолитических процессов при воспалении, сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваниях, а также при злокачественной трансформации клеток и т.д. [1]. Наибольший интерес с диагностической и прогностической точки зрения в системе протеолиза вызывает семейство матриксных металлопротеиназ (ММП), главными источниками которых являются несколько типов клеток, включая базофилы, нейтрофилы, гладкомышечные, эндотелиальные клетки и активированные макрофаги, секретирующие под влиянием провоспалительных цитокинов [2]. Нарушения в системе протеазы/антипротеазы, особенно в период развития патологических процессов, способствуют выработке фибробластподобными клетками неактивных форм протеиназ. В процессе воспаления протеиназы, присутствующие в миокарде, начинают активно разрушать компоненты экстрацеллюлярного матрикса (ЕСМ) сердечной мышцы и тем самым способствуют началу деструкции здоровой соединительной ткани. Ранняя активация ММП свидетельствует об их вовлеченности в ряд активных процессов при ИМ — перемещение воспаленных клеток, фибробластов, усиление процессов ангиогенеза и трансформация соединительной ткани. Вероятно, поэтому с гистологической точки зрения ИМ рассматривается как процесс, сопровождающийся сложными «архитектурными» изменениями соединительной ткани.

К наиболее изученному подсемейству ММП относятся коллагеназы, впервые они были обнаружены *in vitro* в здоровой ткани миокарда еще в 1975 году. Согласно существующим представлениям, ММП воздействуют на коллагеновые волокна покрышки АВ, приводя к ее размягчению, разрыву, и как следствие, к дестабилизации ИБС. Расширяющиеся в последнее время исследования ММП при кардиологической патологии и, в частности, ОКС демонстрируют активную деятельность различных подсемейств ММП: стромелизинов — ММП-3, коллагеназ — ММП-8, желатиназ — ММП-9. В настоящее время доказано, что при ИМ, НС, реабилитации после инфаркта, ремоделировании левого вентрикулярного отверстия значительная роль принадлежит активности ММП-3 и ММП-9.

Так, одномоментное изучение нескольких биомаркеров патофизиологических изменений, происходящих при ОКС, позволяет объяснить некоторые аспекты патогенетических механизмов развития заболевания. Исследование содержания миелопероксидазы, CD40, плацентарного фактора роста, ММП-9, СРБ, тропонина I и N-терминал натрийуретического пептида в течение 4 месяцев при различных клинических вариантах течения ОКС выявили увеличенные концентрации миелопероксидазы, CD40 и ММП-9, которые никоим образом не коррелировали с летальным исходом. Хотя исследуемые маркеры представляют собой показатели различных этапов патогенетического течения заболевания, авторы все же не рекомендуют их использовать с прогностической целью для больных ОКС [3].

В то же время другие исследователи при определении активности подсемейства желатиназ в крови больных с НС и ИМ выявили увеличение активности ММП-2 и ММП-9 в 2 и 3 раза соответственно. При этом было установлено, что высокая активность ММП-2 сохранялась к 7-му дню, а активность ММП-9 к этому сроку резко снижалась, причем у ряда пациентов с ИМ к 3-му дню отмечался второй пик подъема активности ММП-9. Результаты полученных исследований позволяют понять некоторые аспекты дестабилизации АБ, а также механизм развития ранних осложнений. Следует отметить и установленный факт полиморфизма генов ММП, связанных с восприимчивостью к ССЗ, атеросклерозу артерий, инфаркту миокарда, аневризме аорты.

Изучение семейства ММП системы протеолиза в кардиологической практике рассматривается как новое направление в диагностике, так и прогнозе ОКС, в частности. Не исключено, что именно в ней откроются новые маркеры стратификации с абсолютной специфичностью и высокой диагностической чувствительностью.

Традиционно на протяжении многих лет ферментативную диагностику и возможность развития осложнений ИМ связывают с активностью креатинфосфокиназы (КФК). Установлено, что пик активности КФК в сыворотке крови связан с неблагоприятным прогнозом течения ИМ и быстрым формированием очага некроза. Доказано, что большая амплитуда пика активности КФК увеличивает вероятность летального исхода [4]. В сердечной мышце КФК состоит из двух изоферментов: ММ-КФК и МВ-КФК, последняя фракция наиболее специфична для ИМ, ее увеличение наблюдается уже через 4—8 часов после острого приступа. Максимум ее активности достигается через 12—24 часа, а на 3-и сутки активность фермента возвращается к значению нормы при неосложненном течении ИМ. Особо следует отметить тот факт, что повышение МВ-КФК фракции в отдельных случаях может наблюдаться при миокардитах и миокардиодистрофиях различного генеза, некоторых диагностических манипуляциях, что несколько затрудняет ее использование в качестве диагностического маркера ИМ, а также осложненного течения и неблагоприятного прогноза.

Определенные успехи достигнуты в установлении связи маркеров острой фазы воспаления и степени риска развития осложнений ИМ. Доказанным считается факт прогностического значения уровня СРБ у пациентов с нестабильной стенокардией и лиц, перенесших ИМ, высокий уровень которого ассоциируется с тяжелыми клиническими проявлениями и неблагоприятным прогнозом [5]. Увеличение концентрации СРБ более 20 мг/л является независимым фактором риска развития аневризмы, сердечной недостаточности и летальности в течение 1-го года после перенесенного ИМ [6]. В то же время имеются данные о более благоприятном прогнозе перенесенного ИМ у пациентов с исходно низким уровнем СРБ в течение первых 6 месяцев [7]. Как маркер воспаления СРБ уникален среди белков плазмы, так как его уровень не зависит от содержания гормонов и противовоспалительных препаратов [8]. Длительное время диагностическое СРБ соотносили с показателями, превышающими 5мг/л, однако концентрация ниже данного уровня рассматривалась как отсутствие системной воспалительной реакции.

Информативность СРБ стала значительно выше после использования антител к СРБ и иммобилизации их на частицах латекса, что увеличило чувствительность метода примерно в 10 раз. Определение высокочувствительного hsСРБ и установление его роли в прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний является предметом интенсивных исследований в последние годы. Исследования, в основном, сосредоточены на изучении потенциальной роли базового уровня hsСРБ у здоровых лиц и долгосрочной перспективе установления риска развития ИБС. Согласно результатам многочисленных исследований, повышение hsСРБ указывает на начальные стадии развития эндотелиальной дисфункции и повышает риск развития острых коронарных событий. В 2003 году Американской кардиологической ассоциацией (American Heart Association) для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний были рекомендованы следующие критерии: возраст, статус курения, артериальное давление, общий холестерин, ХС-ЛПВП, hsСРБ. Согласно данным литературы, сегодня этот биомаркер по-прежнему рассматривается как спорный и его применение требует более пристального внимания, критической оценки преимуществ и недостатков, анализа накопленных доказательств. Следует отметить, что hsСРБ был исключен из факторов, используемых для стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений, при пересмотре европейских и российских национальных рекомендаций по артериальной гипертензии [9]. Оценка данного показателя особенно важна в переходный период его внедрения в практику клинической лабораторной диагностики. Существующая некоторая неопределенность полезности hsСРБ в прогнозировании ИБС и его роль в возникновении этого заболевания призывает к дальнейшему его изучению и разрешению накопившихся вопросов [10].

Для практических целей часто используют определение уровня общего холестерина. Согласно международным рекомендациям, его показатели менее 5 ммоль/л считаются желательными или нормальными. Предсказания риска заметно увеличиваются с учетом уровня ХС ЛПВП у мужчин ниже 1,0 ммоль/л, а у женщин — 1,1 ммоль/л. Превышение уровня триглицеридов свыше 2,3 ммоль/л требует коррекции.

Таким образом, использование традиционных биохимических маркеров и внедрение новейших лабораторных показателей, определяющих осложненное течение и неблагоприятный прогноз острых коронарных событий, способствуют быстрой и точной постановке диагноза, выявлению больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятным прогнозом.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Mohammed F.F., Smookler D.S.* Metalloproteinase's, inflammation, and rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — V. 62. — N 2. — P. 1143—1147.
- [2] *Davies M.J.* Coronary disease: the pathophysiology of acute coronary syndromes // *Heart.* — 2000. — V. 83. — P. 361—366.
- [3] *Apple F.S., Pearce L.A., Chung A.* Multiple biomarker Use for Detection of Adverse Events in Patients Presenting with Symptoms Suggestive of Acute Coronary Syndrome // *Clin. Chem.* — 2007. — V. 53. — P. 874—881.

- [4] *Мирошлов Т.М.* О причинах досрочной летальности при инфаркте миокарда // *Лікарська справа*. — 2002. — № 2. — С. 54—56.
- [5] *Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E. et al.* C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — V. 342. — P. 836—843.
- [6] *Antman E.M., Fox K.M.* Guidelines for the diagnosis and management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: proposed revisions. *International Cardiology Forum // Am. Heart J.* — 2000. — V. 139. — N 3. — P. 461—75.
- [7] *Вельков В.В.* С-реактивный белок — «золотой маркер», многозначительный и незаменимый. — Пушкино: ОНТИ ПНЦ РАН, 2005. — 47 с.
- [8] *Ridker P.M., Morrow D., Rose L.M.* Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol < 70 mg/dl and C-reactive protein < 2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — V. 45. — N 10. — P. 1644—1648.
- [9] *Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.Н., Ахметов П.Е.* Артериальная ригидность и центральное давление: новые патофизиологические и лечебные концепции // *Артериальная гипертензия*. — 2010. — V. 2. — N 16. — P. 126—133.
- [10] *Hingorani A.D., Shah T., Casas J.P.* C-Reactive Protein and Coronary Heart Disease: Predictive Test or Therapeutic Target? // *Clinical Chemistry*. — 2009. — 55. — P. 239—255.

## **BIOCHEMICAL MARKERS OF COMPLICATED AND UNFAVORABLE PROGNOSIS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME**

**A.A. Tourna**

Clinical hospital № 83  
FMBA of Russia Department of clinical laboratory diagnostics  
*Orekhoviy blvd., 28, Moscow, Russia, 115562*

**B.M. Devichensky**

Chair of clinical laboratory diagnostics  
FSEI AE IAS FMBA of Russia  
*Volokolamskoe hwy, 91, Moscow, Russia, 125371*

Prediction of complications and outcomes of myocardial infarction is one of the most actual problems of cardiology for many years. With a wide choice of treatment methods myocardial infarction remains a main task for revealing the high risk patients of development of complications and unfavorable outcomes. Detection of cardio-specific biomarkers for revealing of high risk patients is widely used in the modern cardiological practice for a long time. The laboratory diagnosis of the disease in its early stages permits to identify patients with the acute coronary syndrome, unstable stenocardia and subsequently to predict outcomes of the main disease.

**Key words:** acute coronary syndrome, troponins, matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B), creatinase, C-reactive protein, high-sensitivity C-reactive protein.