

Л.Б.Гайковая, Г.А.Кухарчик, Н.Н.Нестерова, Т.В.Вавилова, А.Т.Бурбелло, А.В.Шабров

СОВРЕМЕННЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРОГНОЗА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ И МОНИТОРИНГЕ ТЕРАПИИ

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова

Рассматриваются возможности использования современных лабораторных маркеров, которые могут быть применены для диагностики, прогнозирования осложнений, оценки эффективности и безопасности лекарственной терапии у больных с острым коронарным синдромом, в том числе инфарктом миокарда; анализируется взаимосвязь факторов риска и прогностическая значимость различных лабораторных маркеров.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, лабораторные маркеры, прогноз, мониторинг терапии.

The potentialities of application of up to date laboratory markers, which can be used for diagnostics, prediction of complications, and assessment of effectiveness and safety of medical treatment in patients with acute coronary syndrome including myocardial infarction, are considered; interrelations between the risk factors and predictive value of different laboratory markers available but not widely used in the routine practice are analyzed.

Key words: acute coronary syndrome, myocardial infarction, laboratory markers, prognosis, monitoring.

Современная кардиология достигла больших успехов в диагностике и лечении острых форм ишемической болезни сердца (ИБС), однако это заболевание ассоциируется с большой частотой развития жизнеугрожающих осложнений. Пациенты, перенесшие острый коронарный синдром (ОКС), в том числе инфаркт миокарда (ИМ), имеют высокий риск развития повторных инфарктов, нарушений ритма, сердечной недостаточности, внезапной смерти. Известно, что внезапная кардиальная смерть (ВКС) в 75% случаев является следствием ИБС, причем при аутопсии в большинстве этих случаев обнаруживается выраженный атеросклеротический процесс в коронарных артериях с многососудистым поражением [19]. Проведенные ранее исследования показали, что в 75-80% случаев механизмом ВКС является фибрилляция желудочков (ФЖ), в 15-20% - брадисистолические нарушения ритма, включая атриовентрикулярные блокады и асистолию [5, 44]. Несмотря на то, что жизнеугрожающие нарушения ритма развиваются чаще в первые 24-48 часов, риск смерти остается высоким в течение первого года после перенесенного ИМ [5]. В связи с этим ведется поиск новых маркеров, в том числе лабораторных, и уточнение роли известных, имеющих высокую предсказательную ценность в отношении риска развития фатальных и нефатальных осложнений, течения заболевания, мониторинга результатов лекарственной терапии у больных в периоды обострения ИБС и после стабилизации состояния.

В последние десятилетия отмечается значительное увеличение числа новых лабораторных технологий, используемых для выявления факторов риска ИБС, диагностики ее острых форм, а так же определения прогноза заболевания с учетом развития таких неблагоприятных исходов, как повторные ИМ, нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность, ВКС. Существующие международные и российские рекомендации и руководства, разработанные рабочими группами экспертов европейского общества кардиологов (ЕОК), всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), по диагностике и лечению различных сер-

дечно-сосудистых заболеваний включают стандартные подходы к проведению лабораторных исследований с указанием класса и уровня доказательности [8, 12, 45]. Данный обзор посвящен анализу существующих лабораторных маркеров, выявлению их роли в диагностике, прогнозировании осложнений, мониторинге терапии с указанием методов лабораторной диагностики при ОКС. Более подробно рассмотрены современные методы лабораторной диагностики, которые доступны, но не используются широко в повседневной клинической практике с оценкой перспектив их применения.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Рутинные лабораторные исследования по выявлению биохимических показателей, ассоциированных с высоким риском ИБС, проводились достаточно долго в историческом аспекте. Известными и хорошо изученными факторами риска развития ИБС являются гиперхолестеринемия, дислипидемия, гомоцистеинемия, инфекции и нарушение регуляции иммунных процессов [13, 22]. Со временем, за счет создания новых биохимических анализаторов или совершенствования реактивов, улучшалось качество лабораторного исследования. Первыми биохимическими методами для оценки липидного статуса были определение концентрации холестерина (ХС), триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП и ХС ЛПНП) с расчетом коэффициента (индекса) атерогенности. В последующем появились новые тест-системы для определения аполипопротеинов А и В иммуноферментным методом. Для большинства лабораторий доступна диагностика сахарного диабета и метаболического синдрома.

Молекулярно-генетические маркеры

В настоящее время в клинической лабораторной практике появились новые возможности, касающиеся выявления вероятности возникновения и прогрессирования атеросклероза, используя молекулярно-ге-

нетические методы диагностики. Идентифицированы различные мутации, например, в гене ALOX5AP, который кодирует белок активатор липооксигеназы 5, что приводит к увеличению синтеза лейкотриена (медиатора воспалительного процесса в сосудистой стенке) [34, 60]; в гене ApoE, кодирующем аполипопротеин E, входящий в состав ХС ЛПВП [21]; в гене LTA, кодирующем ген альфа-лимфотоксина [25]; в гене FAM5C, регулирующем клеточную пролиферацию и миграцию, приводящие к формированию «ранимой» атеросклеротической бляшки [26]. Современные исследования не подтвердили ассоциативную связь между полиморфизмом гена MEF2A, кодирующим фактор регуляции транскрипции в миоцитах, и частотой развития ИМ [41]. Созданы базы данных по сотням белков протеома миокарда, уровни которых изменяются при сердечно-сосудистой патологии, как острой, так и хронической [4].

Эндотелиальная дисфункция

Эндотелиальная дисфункция ассоциируется с воспалением, повышенной тромбогенностью, увеличением локальной экспрессии матриксных металлопротеиназ, что повышает уязвимость атеросклеротической бляшки, приводя к ее повреждению или разрыву, провоцируя образование внутрикoronарного тромба и, как следствие ишемии, приводящей к клинической манифестации ОКС [32, 35]. В подавляющем большинстве случаев в основе развития ОКС лежит именно атеросклеротическое поражение коронарных сосудов. Одним из ключевых патогенетических компонентов, инициирующих возникновение и развитие атеросклероза, является окислительный стресс [11, 55]. С точки зрения изучения антиоксидантного потенциала, как одного из защитных механизмов, наибольшее значение отводится исследованиям содержания оксида азота (NO) и супероксиддисмутазы (СОД), определяемым методом иммуноферментного анализа.

Ранние проявления атеросклероза связаны со снижением биодоступности NO в ответ на фармакологические и гемодинамические воздействия [43, 47]. Это может быть обусловлено двумя причинами: снижением синтеза NO из-за дисфункции эндотелиальной клетки или повышенной его инактивацией. Многие из провоспалительных и антикоагулянтных свойств эндотелия связаны с молекулой NO. Оксид азота синтезируется эндотелиальной клеткой под влиянием фермента эндотелиальной NO-синтазы. NO ингибирует агрегацию тромбоцитов на эндотелиальной клетке, уменьшает проникновение и накопление клеток воспаления в интиму. Имеются доказательства того, что NO может уменьшать поступление липидов в интиму артерий. В зависимости от концентрации, NO может быть либо инактиватором, либо продуцентом активных форм кислорода, таких как пероксинитриты [31, 39]. Оксиданты и свободные радикалы накапливаются в ишемизированной зоне при ОКС, и их воздействие на миокард является центральным механизмом постишемического повреждения при развитии реперфузионного синдрома который ассоциирован с потенциально фатальными нарушениями ритма. Хотя кардиомиоциты экспрессируют эндогенные ферменты защищающие

от воздействия свободных радикалов, такие как СОД, каталаза, глутатион пероксидаза, их антиоксидантная защита недостаточна после возникновения ишемии и реперфузии [66].

СОД превращает супероксид в перекись водорода, т.е. является одним из первичных антиоксидантов. При ИМ данный фермент защищает сердечную мышцу от действия свободных радикалов, образующихся при ишемии; уровень СОД в сыворотке при ИМ высокий. Степень повышения СОД обратно пропорциональна деятельности левого желудочка, что используется как маркер для оценки повреждения миокарда [38]. Существует мнение, что именно от уровня внеклеточной СОД при ИМ зависит степень компенсаторной гипертрофии миокарда и связанного с этим постинфарктного ремоделирования [61].

Одним из информативных маркеров дисфункции эндотелия является асимметричный диметиларгинин (ADMA), определяемый иммуноферментным методом [10]. По результатам исследований, проведенных F.Schulze и его коллегами, ADMA является независимым фактором риска ИБС. В мультицентровом исследовании, включавшем 131 пациента с ИБС и контрольную группу - 131 человек (практически здоровых), уровни ADMA были, так же как и уровни триглицеридов и С-реактивного белка (СРБ), значительно выше среди пациентов с ИБС (0,70 мкмоль/л), чем среди контрольной группы (0,60 мкмоль/л). Во всей популяции плазменный уровень ADMA коррелировал с индексом массы тела, уровнями креатинина, и плазменными уровнями триглицеридов, но не с возрастом. Уровень ADMA в плазме также имел тенденцию к увеличению с ростом числа классических сердечно-сосудистых факторов риска. В многовариантной регрессионной модели, учитывающей биохимические факторы риска у пациентов, уровень ADMA оставался существенным маркером риска ИБС. В другой модели ADMA определен как независимый маркер риска ИБС, наряду с гиперхолестеринемией, гипертонией, диабетом, и курением. В будущем, ADMA может стать дополнительным биохимическим показателем для клинической рутинной идентификации пациентов, имеющих более высокий риск ИБС, помимо традиционных параметров, используемых сегодня [57]. Кроме того, по данным ряда проведенных исследований уровень ADMA имеет высокую предсказательную ценность в отношении смертности в первый год после перенесенного ИМ и развития повторных фатальных и нефатальных ИМ [24, 40, 64, 65].

Существуют экспериментальные работы, посвященные изучению связи эндотелиальной дисфункции с развитием желудочковых аритмий. Прежде всего, рассматривается гипотеза о аритмогенном эффекте эндотелина-1 (ЭТ-1), имеющего выраженные вазоконстрикторные свойства. Возможно, аритмогенное действие ЭТ-1 основано на удлинении или увеличении дисперсии монофазной части потенциала действия, удлинении интервала QT, развитии ранних постдеполяризации, ацидоза и усилении клеточного повреждения [17]. Определение содержания ЭТ-1 проводится иммуноферментным методом.

Иммунное воспаление

В последнее время приобретает большое значение иммуновоспалительный аспект развития атеросклероза. Признаки локального неспецифического воспаления прослеживаются с самых ранних стадий развития атеросклеротического поражения стенки сосуда до момента дестабилизации и повреждения атеросклеротической бляшки. При атеросклерозе в воспалительный процесс вовлекаются несколько типов иммунокомпетентных клеток, прежде всего моноциты, Т- и В-лимфоциты и др. Наиболее ранним этапом, характерным для атеросклероза воспаления, следует считать прилипание моноцитов/макрофагов к активированным клеткам эндотелия, вследствие чрезмерной экспрессии на поверхности молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM). VCAM и ICAM (интегрины, молекулы межклеточной адгезии) определяются методом проточной цитометрии на экспрессирующих их клетках или в виде растворимых молекул в плазме крови методом иммуноферментного анализа. Эндотелиальные молекулы адгезии, специфически и прочно связываясь с моноцитами и лимфоцитами крови, являются основой последующей дифференцированной миграции этих клеток под влиянием специфических факторов таких как продуцируемый эндотелием хемокин (macrophage chemotactic protein-1) и факторов некроза опухоли (ФНО- α) в субэндотелиальное пространство [13, 22].

Из иммунологических методов в настоящее время доступны исследования количеств иммунокомпетентных клеток с помощью моноклональных антител (CD14 - моноциты, CD3 - Т-лимфоциты и различные субпопуляции, CD20 - В-лимфоциты) методом проточной цитометрии или иммунофлюоресцентным методом в люминесцентном микроскопе. Функциональная активность иммунокомпетентных клеток определяется по количеству активных рецепторов на клетках или по способности клетки синтезировать биологически активные вещества в плазму, концентрацию которых можно определять методом иммуноферментного анализа.

При всех типах атеросклеротического процесса выявлено специфическое взаимодействие CD40 и CD40 лиганд (CD40L). CD40 и CD40L - трансмембранные гликопротеиды, относящиеся к семейству рецепторов факторов некроза опухоли и семейству ФНО- α соответственно. CD40 и CD40L экспрессируются различными клетками, в т.ч. клетками атеросклеротической бляшки: В-лимфоцитами, макрофагами/моноцитами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Недавно к источникам растворимой формы CD40L (sCD40L) были причислены тромбоциты. В исследованиях последних лет изучалось диагностическое и прогностическое значения sCD40L у больных ИБС [16]. Однако, результаты исследования прогностической роли CD40L у больных, перенесших ОКС, неоднозначны. Полученные ранее данные о том, что повышенный уровень плазменного CD40L, определяемый у пациентов с ОКС, увеличивает риск смерти и реинфарктов в течение первого года после коронарного события [59, 62], не подтвердились при проведении серии последующих исследований [40, 52].

Имеется много данных о роли СРБ в патогенезе атеросклеротических повреждений: участие в активации комплемента и моноцитов, стимулировании экспрессии цитокинов и молекул адгезии (sICAM-1, sVCAM-1, Е-селектина) на поверхности эндотелия, снижении секреции интерлейкина-10 (ИЛ-10), повышении секреции интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8) и ФНО- α , связывании и модификации липопротеинов низкой плотности, связывании бактериального эндотоксина. Изучены динамика и прогностическое значение СРБ у больных с ОКС, в том числе для развития нарушений ритма [6, 20]. В процесс иммунного воспаления вовлекаются многочисленные группы цитокинов [1]. Из медиаторов межклеточного взаимодействия наибольшее значение придается ИЛ-6, как провоспалительному, гепатоцитактивирующему фактору, продуцируемому моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и клетками эндотелия [13]. Получены данные о том, что при развитии желудочковой тахикардии (ЖТ), как осложнения в постинфарктном периоде, уровень ИЛ-8 намного выше, чем при отсутствии ЖТ [30]. ИЛ-6 и ФНО- α определяются в сыворотке с помощью иммуноферментных тест-систем российского и зарубежного производства. Разрабатываются реактивы для определения провоспалительных цитокинов электрохемилуминесцентным методом, чувствительность которого в тысячи раз выше, чем при иммуноферментном анализе.

Неоангиогенез

В последние годы интенсивно изучается патогенетическое и клиническое значение процесса неоангиогенеза. В норме образование кровеносных сосудов происходит в период эмбриогенеза, во взрослом организме неоангиогенез сопровождается различными патологическими состояниями. По мнению ряда исследователей, неоваскуляризация способствует прогрессированию атеросклеротических бляшек и является ключевым фактором, приводящим к дестабилизации и разрыву атеросклеротической бляшки [28]. Инициация неоангиогенеза происходит за счет активации локального воспаления, привлечения активных клеток и разрушения межклеточного матрикса.

Плацентарный фактор роста (PLGF), открытый в 1991 году, был одним из первых обнаруженных белков из семейства сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGF), и получил свое название вследствие высокого содержания в ткани плаценты (определяется с помощью иммуноферментной тест-системы методом ELISA). Синтез матричной РНК PLGF кодируется геном, расположенным в 13 хромосоме, а собственно PLGF представляет собой гетеродимерный гликопротеид, включающий 149 аминокислот, с молекулярной массой 50 кДа. Молекула PLGF гомологична молекуле эндотелиального фактора роста. Клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют, что повышение уровня PLGF является признаком активности атеросклеротического процесса, одним из основных триггеров нестабильности атеросклеротической бляшки, что в свою очередь, ведет к развитию ОКС. Содержание PLGF в плазме крови достаточно стабильно, что позволяет использовать этот маркер в качестве предик-

тора дестабилизации атеросклеротической бляшки, ишемии миокарда и отдаленного прогноза у больных ИБС [14]. Уровень PLGF быстро и существенно возрастает при развитии ИМ [37]. PLGF, выбрасываемый в кровь тромбоцитами, является мощным хемоаттрактантом для моноцитов и участвует в регуляции роста эндотелия сосудов [54].

Дестабилизация атеросклеротической бляшки

К маркерам краткосрочного прогноза при ОКС, ассоциирующимся с высоким риском повторных ишемических событий, относится миелопероксидаза (белок, реализующийся в ходе дегрануляции нейтрофилов и моноцитов при ОКС и повышающийся при нестабильности атеросклеротической бляшки) [48]. Определение содержания миелопероксидазы проводится иммуноферментным методом.

По данным M.L.Brennan и соавторов, полученным в ходе обследования 604 пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии в течение 4-х часов после появления болей в грудной клетке, предположительно кардиального генеза, было выявлено, что средний уровень миелопероксидазы был намного выше у пациентов, у которых развился ИМ (320 pM против 178 pM у больных без ИМ, $p < 0,001$). Исходное повышение уровня миелопероксидазы коррелировало с риском смерти, развития ИМ, повторного инфаркта, потребности в реваскуляризации в течение ближайших 30 дней или 6 месяцев ($p < 0,001$).

Даже при нормальном уровне тропонина Т в течение первых 16 ч после поступления исходная концентрация миелопероксидазы была выше среди тех больных, у которых в течение ближайших 6 месяцев развивалось то или иное сердечно-сосудистое событие. В то же время уровень СРБ не являлся аналогичным предиктором в этой подгруппе участников. Согласно данным мультивариационного анализа, концентрация миелопероксидазы являлась независимым предиктором повышения сердечно-сосудистого риска. Повышение концентраций миелопероксидазы и тропонина Т позволило предсказать до 84,5% реинфарктов, постинфарктной стенокардии или повторных ОКС в течение 30 дней после перенесенного ОКС, в то время как оценка одного уровня тропонина Т - лишь 58,0% [23]. В настоящее время ведется разработка тест-систем для одновременного определения уровня миелопероксидазы и других маркеров коронарного риска.

Экспрессия матриксных металлопротеиназ (ММП) в сосудистой стенке и миокарде реализуется в патогенезе нескольких состояний, включая атеросклеротическое поражение сосудов, формирование аневризмы, рестеноза коронарных артерий после проведения ангиопластики и/или стентирования, а так же прогрессировании сердечной недостаточности [63]. ММП играют важную роль так же и в разрыве атеросклеротической бляшки и соответственно развитии ОКС [18]. Семейство ММП состоит не менее чем из 20 протеолитических ферментов. Все характеризуются наличием следующих общих свойств: разрушают экстрацеллюлярный матрикс, секретируются как профермент и для активации нуждаются в протеолитическом

расщеплении, активны в нейтральной среде. Выделены тканевые ингибиторы ММП, которые блокируют активность протеиназ и, таким образом, участвуют в регуляции производимого ими эффекта.

Толщина фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки в значительной степени зависит от активности ММП, поскольку эти ферменты способны расщеплять белки межклеточного матрикса при нейтральном pH. В наиболее уязвимой области бляшки обнаруживается наибольшая активность ММП. Из всех ММП в нормальном участке сосудистой стенки можно обнаружить только ММП-2, тогда как в атероме определяется не менее пяти ферментов, которые экспрессируются макрофагами: ММП-1, ММП-2, ММП-7, ММП-9 и ММП-12. Имеются данные о различиях в экспрессии металлопротеиназ эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Показано, что под влиянием ИЛ-1 β и ФНО- α гладкомышечные клетки секретируют ММП-1 и ММП-3. Источником образования этих цитокинов в атероме являются макрофаги. Пенные клетки сохраняют способность активно образовывать различные ММП. Получено большое количество косвенных факторов, свидетельствующих, что именно активное высвобождение ММП макрофагами ведет к нарушению прочности фиброзной капсулы, за которым следует развитие нестабильной бляшки [6].

ММП-9, известная как желатиназа В, секретируется как зимоген массой 92 kDa. Субстратами для ММП-9 являются денатурированный коллаген I типа (желатин), нативные коллагены типов IV, V, VII, X и XI, фибриноген, витронектин, ИЛ-1 и энтактин, который соединяет ламинин и коллаген IV типа. ММП-9 принимает участие в процессах воспаления, ремоделирования ткани, заживления, мобилизации матрикс-связанных факторов роста и процессинга цитокинов. ММП определяются методом иммуноферментного анализа. Выявлено, что ММП-9 и тканевой ингибитор ММП (ТИМП)-1 являются независимыми предикторами смерти у пациентов с ОКС [36].

Динамика уровня ММП у больных с разными формами ИБС требует дальнейшего изучения. Тем не менее, в ряде исследований показано достоверное повышение уровня ММП у больных с ОКС по сравнению со здоровыми людьми. Выявлено, что у больных перенесших ИМ, осложненный фибрилляцией желудочков в постинфарктном периоде (средний срок наблюдения - 556 дней), уровень ТИМП-1 значительно выше, чем при ИМ не осложненном фибрилляцией желудочков [30]. Вполне возможно, что высокий уровень ТИМП-1 может быть связан со степенью фиброза в миокарде, который являясь субстратом для электрической нестабильности в миокарде приводит к появлению желудочковой тахикардии.

Определение уровней ассоциированного с беременностью плазменного белка А (РАРР-А) в плазме крови позволяет оценить отдаленный прогноз у больных ИБС [15]. РАРР-А является цинксодержащей металлопротеиназой,рывающей связи между инсулиноподобным фактором роста (ИФР-1) и связывающим его белком, благодаря чему повышается биодоступность ИФР-1. Исследования показали, что

синтез PAPP-A повышается в тканях в ответ на повреждение, и его биологическое действие опосредовано через ИФР-1, который способствует восстановлению поврежденных тканей благодаря повышению чувствительности клеток к инсулину, стимуляции неоангиогенеза, вазодилатации и цитопротективному действию. Даже такие повреждения в тканях, как преходящая ишемия или повреждение эндотелия сосудов, приводят к активации этого механизма защиты, благодаря чему у больных ИБС PAPP-A может выступать в роли более чувствительного маркера воспаления и повреждения атеросклеротической бляшки, чем тропонина. Повышение уровней PAPP-A у больных ИБС свидетельствует о наличии так называемых «легкоранимых» атеросклеротических бляшек, которые могут перейти в «нестабильное» состояние и явиться причиной развития ОКС. Выявление повышенных уровней PAPP-A в плазме крови связано с более высоким риском развития ОКС и смерти у больных ИБС [42]. Уровень PAPP-A в сыворотке крови определяется методом иммуноферментного анализа.

МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

Гибель кардиомиоцитов при развитии ИМ сопровождается высвобождением структурных белков и других внутриклеточных макромолекул в интерстициальное пространство вследствие нарушения целостности клеточных мембран. В число этих биомаркеров миокардиального некроза входят в первую очередь сердечный тропонин I и T (сTnI и сTnT), в том числе высокочувствительный, КФК-МВ, миоглобин. Исходя из большей чувствительности и тканевой специфичности в сравнении с другими известными биомаркерами некроза, предпочтительным биомаркером для выявления повреждения миокарда считается сердечный тропонин [45].

Сердечный белок, связывающий жирные кислоты (h-FABP), один из мало известных ранних маркеров некроза миокарда (сохраняется в крови на высоком уровне 18-30 часов от начала приступа). Этот белок является ранним маркером выявления некроза. Однако он имеет низкую специфичность, так как его содержание изменяется при наличии любого повреждения скелетных мышц [12].

Согласно результатам исследования, проведенного в Северной Ирландии, в котором анализировались данные обследования больных, проходивших лечение в отделениях интенсивной терапии госпиталя Royal Victoria в Белфасте на протяжении 3-х лет, при диагностическом обследовании больных с болями в грудной клетке длительностью менее 4-х часов; чувствительность нового биомаркера повреждения миокарда, белка-лиганда жирных кислот миокарда h-FABP для подтверждения диагноза ИМ оказалась значительно выше, чем у сердечного тропонина T (сTnT). Совместное применение определения этих маркеров при условии повышения уровня одного из них еще больше повышает чувствительность h-FABP для ранней диагностики ИМ. При отрицательном результате, в ранние сроки от момента появления болей в грудной клетке,

вероятность ИМ, как их причины, очень низкая [46]. Существуют современные методы иммунохимического анализа этого показателя на тест-полосках.

Другие исследования также подтвердили значимость h-FABP для определения прогноза у больных, перенесших ОКС. Наблюдение в течение 10 месяцев показало, что у больных, перенесших ОКС, при повышении h-FABP более 8 нг/мл были выше риски смерти, развития реинфаркта или застойной сердечной недостаточности. Важно, что повышенные уровни h-FABP, выявлялись у лиц с повышенным риском нежелательных событий даже при отсутствии повышения уровней тропонина I в крови. При этом определение уровней трех маркеров в крови обследуемых лиц - h-FABP, тропонина I, и мозгового натрийуретического пептида позволяло с высокой точностью оценить риск развития неблагоприятных исходов [51].

Важными для клинической практики являются биомаркеры, которые надежно выявляют ишемическое повреждение миокарда в отсутствие некроза и/или до повышения уровня сердечного тропонина. К числу наиболее исследованных маркеров относится ишемически модифицированный альбумин (ИМА). Тест по связыванию кобальта с ИМА основан на том, что сродство N-концевого фрагмента человеческого альбумина к кобальту снижено у больных с ишемией миокарда. Точный механизм образования ИМА во время коронарной ишемии неизвестен, но, вероятно, он связан с модификацией последовательности N-Асп-Ала-Гис-Лиз человеческого альбумина, предположительно происходящей в связи с образованием свободных радикалов при ишемии и/или реперфузии, снижении напряжения кислорода, ацидозе и таких клеточных изменениях, как нарушения функций натриевых и кальциевых насосов [58].

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ПРОВЕДЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Успехи в понимании патогенеза и последствий ОКС стимулировали поиски новых маркеров и создали возможность для расширения спектра биохимических маркеров, которые можно использовать для стратификации риска неблагоприятных исходов у больных и для индивидуализации лечения. Имеются свидетельства того, что использование большего числа маркеров, имеющих разную патофизиологическую основу, дополняет биомаркеры некроза при оценке риска у больных с ОКС [46, 50, 56]. В основном сведения по этому вопросу относятся к новым биомаркерам в сочетании с тропонином, hs-СРБ и натрийуретическими пептидами (BNP и NTproBNP). В настоящее время для диагностики уровня BNP используются методы «сухой химии» и электрохемилюминисценции.

Известно, что уровень BNP и NTproBNP повышается у больных с ОКС в первые 24 часа от начала развития ишемии [33]. De Lemos и соавторы, проведя исследование, включавшее 2525 пациентов, убедительно показали, что уровень BNP, измеренный в первые дни после начала острой ишемии при ОКС был сильным и независимым предиктором смертности в течение первых 10 месяцев [27]. Другие работы подтвердили

значимость BNP и NTproBNP, как маркеров неблагоприятных исходов при определении долгосрочного прогноза после ОКС [53]. В ряде работ были изучены стратегии, предусматривающие использование двух и большего числа маркеров в дополнение к тропонину [29, 49, 56]. Однако связи между отдельными биомаркерами и конкретными конечными показателями и вклад каждого конкретного биомаркера может быть разным (например, для риска смерти и для риска повторного ИМ, нарушений ритма и сердечной недостаточности в связи с развитием ремоделирования миокарда). Тем не менее, по мере появления новых маркеров и терапевтических подходов стратегия, предусматривающая использование нескольких критериев для оценки риска и принятия клинических решений, создает потенциал для дальнейшего улучшения диагностики и клинических исходов для больных с ОКС.

Новейшие технологии на основе стратегий протеомики и геномики для выявления маркеров, вероятно, еще больше расширят фронт этих исследований. Тщательная оценка новых маркеров в сравнении с должным применением существующих диагностических средств является необходимой, чтобы определить возможность их включения в число средств, применяемых в клинической практике.

МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ ОКС

Лабораторные методы диагностики используются для мониторинга терапии ОКС не в полной мере. Мониторинг терапии может осуществляться по двум основным направлениям: определение концентрации лекарственного препарата (фармакокинетика) и мони-

торинг действия, когда поступающее лекарственное вещество вызывает определенный эффект (фармакодинамика). Фармакокинетика лекарственных препаратов определяется с помощью биохимических, иммунохимических или хроматографических методов и зависит от определяемого вещества и существующих тест-систем. Мониторинг действия лекарственных препаратов при ОКС используется для контроля антитромботической терапии, в том числе терапии антикоагулянтами, терапии β -адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, статинами и омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами [2, 3, 7, 9, 33,]. Не смотря на достаточно изученную фармакодинамику отдельных групп лекарственных препаратов, используемых для лечения больных с ОКС, остается открытым вопрос лекарственного взаимодействия препаратов разных групп и выбора необходимых и достаточных лабораторных критериев (создания алгоритмов) для оценки их эффективности и безопасности.

Таким образом, на сегодняшний день существует большое число лабораторных методик, направленных на определение факторов риска ОКС, диагностику ИМ, прогнозирование исходов и мониторинг проводимой терапии. Наряду с хорошо известными стандартными методами лабораторной диагностики, определенными в современных руководствах и рекомендациях по ведению больных с ОКС, в том числе ИМ, есть новые маркеры, предсказательная ценность которых окончательно не определена, что подтверждает необходимость продолжения исследований в этой области и выработки клинико-лабораторных алгоритмов, в частности с использованием нескольких маркеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богова О.Т., Чукаева И.И. Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз // Российский кардиологический журнал. - 2003. - № 4. - с. 95-98.
2. Бурбелло А.Т., Гайковая Л.Б. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты - 15-летний опыт клинического применения при различных патологических состояниях // Клиническая фармакология и терапия. - 2009. - № 6. - с. 135-137.
3. Вавилова Т.В. Анти тромботическая терапия в клинической практике. Принципы проведения и лабораторный контроль (пособие для врачей). - СПб.: СПб-ГМА им.И.И.Мечникова, 2008. - 84 с.
4. Вельков В.В. Многомерная биология XXI века и клиническая лабораторная диагностика // Клинико-лабораторный консилиум. - 2007. - № 18. - с. 4-14.
5. Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Европейского Кардиологического общества (под ред. проф. Н.А.Мазур). - М., 2003. - 148с.
6. Королева О.С., Затейщиков Д.А. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления // Фарматека. - 2007. - № 8/9. - с. 30-36.
7. Национальные рекомендации ВНОК. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр). - М., 2009. - 80с.
8. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность. - 2006. - Том 8. - № 2. - с.1-35.
9. Перепеч Н.Б. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот - дополнительная возможность улучшения прогноза больных ишемической болезнью сердца // Сердце. - 2007. - том 6. - № 2(34). - с. 64-68.
10. Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Власов Т.Д. и соавт. Типовые формы дисфункции эндотелия // Клинико-лабораторный консилиум. - 2007. - № 18. - с.31-36.
11. Рагино Ю.И., Баум В.А., Полонская Я.В. и соавт. Атеросклероз и окислительные процессы. Новые способы оценки окислительной модификации белков // Бюллетень СО РАМН. - 2006. - № 4(122). - с. 67-73.
12. Руководство Национальной академии клинической биохимии по лабораторной медицинской практике использования биохимических маркеров при ОКС и СН // Лабораторная диагностика. - 2008. - № 1 (17). - с.13-32.
13. Шахнович Р.М., Басинкевич А.Б. Маркеры воспаления и ОКС // Кардиология СНГ. - 2005. - Том 3. - № 1. - с. 58-64.
14. Шевченко А.О., Эль-Бустани С. Плацентарный фактор роста - маркер неоартериогенеза у больных ИБС // Лаборатория. - 2007. - № 4. - с.3-5.
15. Шевченко О.П., Шевченко А.О., Кочетова Е.В., Орлова О.В. Ассоциированный с беременностью про-

- теин плазмы - новый биохимический маркер острого коронарного синдрома и предиктор неблагоприятного прогноза у больных ишемической болезнью сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2006. - т 5. - № 4. - с. 110-115.
16. Шевченко О.Т., Природова О.Ф., Шевченко А.О. Клиническое значение растворимого CD40 лиганда у больных ишемической болезнью сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2006. - № 5. - с. 101-111.
17. Шляхто Е.В., Новикова И.В., Рудаков М.М., Трещур Т.В. Желудочковые аритмии у больных ишемической болезнью сердца: современные концепции этиопатогенеза, диагностики и лечения // Вестник аритмологии. - 2002. - № 30. - с. 72-77.
18. Abilleira S., Bevan S., Markus H.S. The role of genetic variants of matrix metalloproteinases in coronary and carotid atherosclerosis // *J Med Genet.* - 2006; 43(12): 897-901.
19. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // *Europace.* - 2006 8(9): 746-837
20. Aronson D., Boulos M., Suleiman A. et al. et al. Relation of C-reactive protein and new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction // *Am J Cardiol.* - 2007; 100(5):753-757.
21. Bennet A.M., Di Angelantonio E., Ye Z. et al. Association of Apolipoprotein E Genotypes With Lipid Levels and Coronary Risk // *JAMA.* - 2007; v298 №11:1300-1311.
22. Berliner J.A., Navab M., Fogelman A.M. et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics // *Circulation.* - 1995. - Vol. 91. - P. 2488-2496
23. Brennan M.L., Penn M.S., Van Lente F. et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain // *N Engl J Med.* - 2003; 349(17):1595-1604.
24. Cavusoglu E., Ruwende C., Chopra V. et al. Relationship of baseline plasma ADMA levels to cardiovascular outcomes at 2 years in men with acute coronary syndrome referred for coronary angiography // *Coronary Artery Disease.* - 2009. - Volume 20 - Issue 2 - pp 112-117
25. Clarke R., Xu P., Bennett D. et al. Lymphotoxin-alpha gene and risk of myocardial infarction in 6,928 cases and 2,712 controls in the ISIS case-control study // *PLoS Genet.* - 2006; 2(7):107.
26. Connelly J.J., Shah S.H., Doss J.F. et al. Genetic and functional association of FAM5C with myocardial infarction // *BMC Med Genet.* - 2008; 9: 33.
27. de Lemos J.A., Morrow D.A., Bentley J.H. et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes // *N Engl J Med.* - 2001. - 345:1014-1021
28. Di Stefano R., Felice F., Balbarini A. Angiogenesis as Risk Factor for Plaque Vulnerability // *Curr Pharm Des.* - 2009;15(10):1095-1106.
29. Eggers K.M., Garmo H., Lagerqvist B. et al. Risk prediction by multiple biomarker testing in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome // *European Heart Journal.* - 2008. - 29 (Abstract Supplement), 263
30. Elmas E., Lang S., Dempfle C.E. et al. High plasma levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and interleukin-8 (IL-8) characterize patients prone to ventricular fibrillation complicating myocardial infarction // *Clin Chem Lab Med.* - 2007; 45(10):1360-1365.
31. Félétou M., Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture) // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* - 2006. - 291: H985-H1002.
32. Fichtlscherer S., Breuer S., Zeiher A.M. Prognostic Value of Systemic Endothelial Dysfunction in Patients With Acute Coronary Syndromes. Further Evidence for the Existence of the "Vulnerable" Patient // *Circulation.* - 2004; 110:1926-1932.
33. Galvani M., Ferrini D., Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes // *European Journal of Heart Failure.* -2004. - 6(3):327-333;
34. Hakonarson H., Thorvaldsson S., Helgadottir A. et al. Effects of a 5-lipoxygenase-activating protein inhibitor on biomarkers associated with risk of myocardial infarction: a randomized trial // *JAMA.* - 2005; 293:2245-2256.
35. Halcox J.P., Schenke W.H., Zalos G. et al. Prognostic Value of Coronary Vascular Endothelial Dysfunction // *Circulation.* - 2002;106:653-658.
36. Inokubo Y., Hanada H., Ishizaka H. et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome // *Am Heart J.* - 2001;141:211-217.
37. Iwama H., Uemura S., Naya N. et al. Cardiac expression of placental growth factor predicts the improvement of chronic phase left ventricular function in patients with acute myocardial infarction // *J Am Coll Cardiol.* - 2006; 47(8):1559-1567.
38. Kliment C.R., Suliman H.B., Tobolewski J.M. et al. Extracellular superoxide dismutase regulates cardiac function and fibrosis // *J Mol Cell Cardiol.* - 2009; 47(5):730-742.
39. Lavi S., Yang E.H., Prasad A. et al. The Interaction Between Coronary Endothelial Dysfunction, Local Oxidative Stress, and Endogenous Nitric Oxide in Humans // *Hypertension.* - 2008; 51:127-133.
40. Leong T., Zylberstein D., Graham I. et al. Asymmetric Dimethylarginine Independently Predicts Fatal and Non-fatal Myocardial Infarction and Stroke in Women 24-Year Follow-Up of the Population Study of Women in Gothenburg // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* - 2008; 28:961-967.
41. Lieb W., Mayer B., König I.R. et al. Lack of association between the MEF2A gene and myocardial infarction // *Circulation.* - 2008;117(2):185-191
42. Lund J., Qin Q.P., Ilva T., et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein a predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation // *Circulation.* - 2003; 108: 1924-26.
43. Luscher T.F., Tschudi M.R., Wenzel R.R., Noll G. Endotheliale dysfunction und stickstoffmonoxid (NO; Nitric

- Oxide) // *Internist*. - 1997. - Vol. 38. - P. 411-419.
44. Luu M., Stevenson W.G., Stevenson L.W. et al. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure // *Circulation*. - 1989; 80: 1675-80.
 45. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology // *European Heart Journal*. - 2008. - 29, 2909-2945.
 46. McCann C.J., Glover B.M., Menown I.B. et al. Prognostic value of a multimarker approach for patients presenting to hospital with acute chest pain // *Am J Cardiol*. - 2009. - 1;103(1):22-28.
 47. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathology and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* - 1991. - Vol. 43. - P. 109-142
 48. Morrow D.A., Sabatine M.S., Brennan M.L. et al. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18 // *European Heart Journal*. - 2008. - 29(9):1096-1102.
 49. Möckel M., Müller R., Vollert J.O. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 for early risk stratification in patients with suspected acute coronary syndrome: a multimarker approach: the North Wuerttemberg and Berlin Infarction Study-II (NOBIS-II) // *Clin Res Cardiol*. - 2007; 96(9):604-612.
 50. Möckel M., Danne O., Müller R. et al. Development of an optimized multimarker strategy for early risk assessment of patients with acute coronary syndromes // *Clin Chim Acta*. - 2008; 393(2):103-109.
 51. O'Donoghue M., de Lemos J.A., Morrow D.A. et al. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes // *Circulation*. - 2006; 114(6):550-557.
 52. Olenchock B.A., Wiviott S.D., Murphy S.A. et al. Lack of association between soluble CD40L and risk in a large cohort of patients with acute coronary syndrome in OPUS TIMI-16 // *J Thromb Thrombolysis*. - 2008; 26(2):79-84.
 53. Omland T., Persson A., Ng L. et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Long-Term Mortality in Acute Coronary Syndromes // *Circulation*. - 2002; 106:2913-2918.
 54. Ribatti D. The discovery of the placental growth factor and its role in angiogenesis: a historical review // *Angiogenesis*. - 2008; 11(3):215-221.
 55. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease // *N Engl J Med*. - 1999; 340: 115-126
 56. Sabatine M.S., Morrow D.A., de Lemos J.A. et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide // *Circulation*. - 2002; 105(15):1760-1763.
 57. Schulze F., Lenzen H., Hanefeld C. et al. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: Results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study // *Am Heart J*. - 2006;152(3):p.493.e1-8.
 58. Sinha M.K., Roy D., Gaze D.C. et al. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes // *Emerg Med J*. - 2004; 21(1):29-34.
 59. Szmítko P.E., Wang C.H., Weisel R.D. et al. New Markers of Inflammation and Endothelial Cell Activation (Part I) // *Circulation*. - 2003;108:1917-1923
 60. Topol E.J., Smith J., Plow E.F., Wang Q.K. Genetic susceptibility to myocardial infarction and coronary artery disease // *Human Molecular Genetics*. - 2006; 15(Review Issue 2):R117-R123.
 61. van Deel E.D., Lu Z., Xu X. et al. Extracellular SOD protects the heart against oxidative stress and hypertrophy after myocardial infarction // *Free Radic Biol Med*. - 2008; 44(7):1305-1313.
 62. Varo N., de Lemos J.A., Libby P. et al. Soluble CD40L Risk Prediction After Acute Coronary Syndromes // *Circulation*. - 2003;108:1049-1052.
 63. Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome // *Cardiovascular Research*. - 2006; 69(3):636-645.
 64. Zeller M., Korandji C., Guillard J.C. et al. Asymmetric dimethylarginine and mortality after acute myocardial infarction // *European Heart Journal*. - 2008; 29 (Abstract Supplement), 138.
 65. Zeller M., Korandji C., Guillard J.C. et al. Impact of Asymmetric Dimethylarginine on Mortality After Acute Myocardial Infarction // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. - 2008; 28:954-960.
 66. Zweier J.L., Talukder M.A. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury // *Cardiovascular Research*. - 2006; 70(2):181-190.