

УДК 616.127-005.8-07

КРАВЧЕНКО А.М., ПАСЬКО В.С.

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, м. Київ

ПРОБЛЕМИ ТА СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ІНФАРКТУ МІОКАРДА

Резюме. У зв'язку з тим, що виявлення інфаркту міокарда в Україні вкрай недостатнє, проаналізовані сучасні можливості та нові біохімічні методи дослідження цього захворювання та перспективи оптимізації діагностики на різних етапах надання медичної допомоги.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда, діагностика, серцеві тропоніни.

Серцево-судинна патологія займає перше місце в загальній структурі хронічних захворювань і є причиною передчасної смерті серед населення України більше як у 60 % випадків. Захворювання серця особливо небезпечні через гострий несподіваний початок, часто з розвитком життєво небезпечних ускладнень, тому слід негайно починати висококваліфіковане лікування, оскільки найбільші втрати припадають саме на перші години захворювання. Це головним чином стосується нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда (ІМ), що, по суті, є наслідком патологічного процесу, який сьогодні називають гострим коронарним синдромом (ГКС). У більшості випадків в основі розвитку цієї патології лежить внутрішньокоронарний тромбоз у місці атеросклеротичної бляшки з ушкодженою поверхнею, що призводить до припинення кровотоку та розвитку некрозу серцевого м'яза, тобто інфаркту міокарда. Наведена вище картина розвитку ІМ стосується класичної його форми, що була описана ще 100 років тому В.П. Образцовим та М.Д. Стражеском. Разом із тим існує значна гетерогенність факторів, що можуть спричинити розвиток ІМ. Широке впровадження сучасних як діагностичних (тропоніновий тест), так і лікувальних медичних технологій (перш за все черезшкірна коронарна ангіопластика та стентування) дозволило значно частіше діагностувати ІМ (навіть незначні ділянки некрозу), а також стало причиною появи нових типів ІМ, що наведені у класифікації Thygesen et al., 2007 (табл. 1).

На жаль, на сьогодні, рівень діагностики ІМ у нашій країні не відповідає вимогам, про що свідчить аналіз показників захворюваності серця та судин. Щорічно в Україні реєструється близько 25 млн хворих на серцево-судинні захворювання (ССЗ) (це більше ніж 50 % населення, із них працездатного віку приблизно 9 млн), із яких приблизно 13 млн — хворі на артеріальну гіпертензію та 8,5 млн — на ішемічну хворобу серця (ІХС). При цьому з 1995 р. до сьогодні в Україні спостерігається прогресивне

збільшення смертності від ССЗ, що досягла одного з найвищих рівнів у Європі — понад 65 % усіх причин смерті, причому перше місце у структурі смертності від ССЗ займає ІХС — 66,8 %.

Проте якщо смертність від ІХС в Україні у 2–3 рази вища, ніж у європейських країнах, смертність від ІМ, основного ускладнення ІХС, нижча в 7–8 разів. Так, в Україні від ІМ помирає щорічно близько 10 тисяч пацієнтів, або 220 осіб на 1 млн населення, у той час як у Сполучених Штатах Америки (США) цей показник становив 652, у Німеччині — 791, Польщі — 717, Австрії — 684, Іспанії — 621, Хорватії — 961, Чехії — 1000, Данії — 803, Угорщині — 981, Швеції — 1200 [1]. Тож виявлення ІМ в Україні вкрай недостатнє. Це підтверджує порівняння показників госпіталізації пацієнтів із гострим ІМ в Україні (109 на 100 000 населення) та США (295 на 100 000). Таким чином, в Україні частота виявлення ІМ має бути як мінімум утричі більшою [1, 2].

На рис. 1 подано зміни у структурі захворюваності на ІМ після впровадження тропонінового тесту в одному з реєстрів США. Як бачимо, впровадження чутливих тестів діагностики некрозу міокарда повністю змінило співвідношення у показниках захворюваності ІМ із підйомом та без підйому сегмента ST.

Як відомо, різні кардіальні маркери досить давно використовуються у діагностиці та стратифікації ризику пацієнтів із болем у грудях та підозрою на ГКС. Зокрема, серцеві тропоніни стали такими маркерами вибору. Дійсно, кардіальний тропонін (ТН) є основним у визначенні гострого інфаркту міокарда (ГІМ) у консенсусних керівництвах Американського коледжу кардіології (ACC), Європейського товариства кардіологів (ESC) та національних рекомендацій [3].

© Кравченко А.М., Пасько В.С., 2013

© «Медицина невідкладних станів», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

Таблиця 1. Клінічна класифікація різних типів ІМ

Тип 1	Спонтанний ІМ, обумовлений ішемією внаслідок первинної коронарної події, такої як ерозія й розрив, тріщина або розшарування бляшки
Тип 2	ІМ, вторинний щодо ішемії, що виникла внаслідок підвищення потреби в кисні або через зниження його доставки, наприклад, унаслідок спазму коронарної артерії, коронарної емболії, анемії, гіпертонії або гіпотонії
Тип 3	Раптова несподівана смерть, включаючи зупинку серця, часто з симптомами, що примушують передбачати наявність ішемії міокарда, супроводжуються новими підйомами сегмента ST, або новою блокадою лівої ніжки пучка Гіса, або ознаками свіжого тромбу в коронарній артерії за даними ангіографії й автопсії, що настала до взяття проб крові або в період часу до появи серцевих біомаркерів у крові
Тип 4а	ІМ, пов'язаний із черезшкірним коронарним втручанням
Тип 4б	ІМ, пов'язаний із тромбозом стента, що документований ангіографією або автопсією
Тип 5	ІМ, пов'язаний з операцією коронарного шунтування

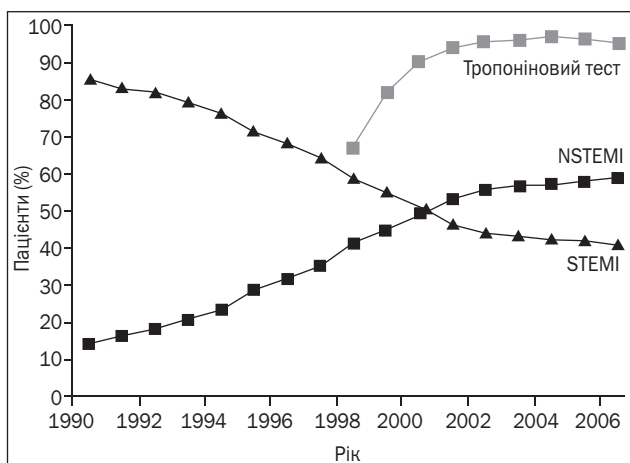


Рисунок 1. ІМпST та ІМПбпST у реєстрі NRMІ у період із 1990 по 2006 рік (Roger V.L. et al. // *Circulation*. — 2010. — 121. — 863-69)

Так, у пацієнтів із підвищеними рівнями ТН, але негативними значеннями креатинфосфокінази-МВ (МВ-КФК), яким раніше був установлений діагноз нестабільної стенокардії чи незначного міокардіального ушкодження, він зараз рекласифікується як ІМ без елевації сегмента ST (NSTEMI), навіть за відсутності діагностичних змін на електрокардіограмі (ЕКГ). Нині вимагається тільки один підвищений рівень ТН, щоб установити діагноз ГІМ згідно з керівництвом АСС для NSTEMI [4]. Ці зміни були встановлені після запровадження все більш чутливих і точних тропонінових тестів. Сьогодні майже у 80 % хворих на ГІМ у відділенні невідкладної допомоги виявляють підвищений уміст ТН упродовж 2–3 годин на відміну від 6–9 годин чи більше з МВ-КФК чи іншими серцевими маркерами. Таким чином, перевага надається ТН, а використання МВ-КФК чи інших маркерів, відповідно, обмежується, хоча у лікарнях продовжують використовуватися МВ-КФК для виключення діагнозу ІМ та моніторингу додаткового ушкодження серцевого м'яза упродовж певного часу [5–9].

Тропоніни — це регуляторні білки, що знаходяться у скелетному та серцевому м'язі, серед яких виділяють 3 субодиниці — ТН І, ТН Т та ТН С. Гени, що кодують скелетні та серцеві ізоформи ТН С, ідентичні, отже, структурної різниці між ними

немає. Однак скелетні та кардіальні субформи ТН І та ТН Т різні, тому були створені імуноантибіоди для їх диференціювання. У тропонінових тестах використовуються два різних референтних значення. Верхній перцентиль референтної межі у нормального здорового дорослого населення та коефіцієнт варіації (КВ), що визначається, як відсоток змін при повторному тестуванні. Згідно з керівництвами АСС/ESC будь-яке підвищення ТН на 10 % КВ чи 99-го перцентилу визначається як ІМ. Різна чутливість, специфічність і точність тропонінових тестів. Ця різниця пов'язана з недостатністю стандартизації, використанням різних моноклональних антитіл, наявністю модифікованого ТН І та ТН Т у сироватці. Збільшення ТН визначається у хворих високого ризику несприятливих серцевих подій [10–12]. Дані метааналізу свідчать, що підвищений вміст ТН у пацієнтів без елевації сегмента ST асоціюється з приблизно 4-разовим збільшенням рівня смертності від серцево-судинних захворювань [13]. У пацієнтів без елевації сегмента ST, яким пропонується тромболітична терапія, початкові рівні ТН І корелювали з загальною смертністю впродовж 6 тижнів, тоді як рівні МВ-КФК не мали прогностичної цінності [11]. Інші дослідження свідчать про те, що збільшення ТН є незалежним предиктором смертності, навіть у пацієнтів із боєм у грудях та ГІМ з елевацією сегмента ST, яким була призначена реперфузійна терапія [14, 15]. Дослідження TIMI IIIb, GUSTO IIa, GUSTO IV ACS та FRISC продемонстрували пряму кореляцію між рівнем ТН І чи ТН Т і смертності та несприятливими подіями при ГКС [11, 14, 16–18].

Слід зауважити, що кардіальні маркери не потрібні для діагностики осіб із класичним ішемічним боєм у грудях та елевацією сегмента ST на ЕКГ. У таких випадках не слід зволікати з лікуванням, очікуючи результати серцевого маркера, оскільки спостерігається низька чутливість упродовж перших 6 годин від початку симптомів. Керівництва АСС/American Heart Association (AHA) рекомендують негайну реперфузійну терапію для хворих на ІМ з елевацією сегмента ST (STEMI) без очікування результатів кардіального маркера [10]. Ці пацієнти мають бути кандидатами для тромболітичної терапії чи первинної ангіопластики без проведення біохімічних досліджень.

Нині з'являються нові маркери, серед яких натрійуретичний пептид типу В, можливо, скоро займе своє місце в діагностиці ІМ. Натрійуретичний пептид (НУП) типу В секретується передусім шлуночковим міокардом у відповідь на пост-, та переднавантаження. Численні дослідження підтвердили, що НУП також може бути корисним прогностичним маркером при ГКС. Група ТІМІ виконала декілька досліджень, де рівень НУП спрогнозував серцево-судинну смертність та інші несприятливі серцеві події під час ГКС. Рівень смертності майже подвоївся, коли були підвищені обидва рівні ТН І та НУП. Дані з OPUS-TIMI 16 і TACTICS-TIMI 18 показали, що початкові збільшення ТН І, С-реактивного білка (СРБ) та НУП у хворих на ІМ без елевації сегмента ST були незалежними предикторами смертності, ІМ або хронічної серцевої недостатності (ХСН) [19]. Дослідження PROMPT-TIMI 35 також установило, що транзиторна ішемія міокарда впродовж фізичного навантаження була пов'язана з підвищенням рівнів НУП [20]. Крім того, тяжкість ішемії була прямо пропорційна збільшенню НУП.

СРБ — неспецифічний маркер запалення, що безпосередньо залучають в атерогенез коронарної бляшки. На початку 1990-х великі дослідження підтвердили, що підвищений СРБ самостійно передбачає несприятливі серцеві події. Дані вказують, що СРБ — ефективний прогностичний маркер у хворих на ГКС, оскільки він є незалежним предиктором серцево-судинної смертності, ГІМ та ХСН. СРБ може бути гарним доповненням у комбінації з ТН І та НУП, але його неспецифічна природа обмежує своє використання як діагностичного маркера ГКС у відділенні невідкладної допомоги.

Мієлопероксидаза (МПО) — фермент лейкоцита, пов'язаний із протромботичною продукцією окислених ліпідів, нестабільністю бляшки і вазоконстрикцією внаслідок нестачі кисню азоту. Ранні дослідження виявили значно підвищені рівні МПО у хворих з ангіографічно встановленою ІХС [21], що спонукало до подальшого дослідження МПО як нового кардіального маркера. У 604 пацієнтів із болем у грудях, які знаходилися у відділенні невідкладної допомоги, збільшений уміст МПО мав самостійне прогностичне значення відносно підвищеного ризику несприятливих серцевих подій, у тому числі ІМ, повторного інфаркту, а також необхідності в ревазуляризації та смерті впродовж наступних 30 днів і 6 місяців [22]. Серед хворих із болем у грудях, але без ІМ, підвищена МПО також була прогностичним маркером несприятливих серцево-судинних подій. Таким чином, є підстави говорити про те, що у відділеннях невідкладної допомоги визначення МПО може бути корисним, зважаючи на можливість раннього виявлення дестабілізації бляшки, що передуює ГКС. Щоб визначити чутливість і специфічність та прогностичну цінність методу, необхідні подальші дослідження МПО в пацієнтів із болем у грудях [23, 24].

Ішемічно-модифікований альбумін (ІМА) — новий маркер ішемії, що виникає при контакті циркулюючого сироваткового альбуміну з ішемізованими

тканинами серця. ІМА можна виміряти за допомогою тесту зв'язування кобальту з альбуміном [25]. Швидкий 30-хвилинний тест був першим схваленим US Food and Drug Administration маркером ішемії міокарда. Дослідження, в основу яких покладена ішемія міокарда, викликана роздуванням балона впродовж підшкірного коронарного втручання, показали, що впродовж транзиторної ішемії піднімаються рівні ІМА з піком у межах 6 годин і можуть залишитися збільшеними до 12 годин. У хворих із болем у грудях чутливість ІМА була 71–98 %, специфічність — 45–65 % із негативним прогностичним значенням ГКС 90–97 % [26]. Застосування багатомаркерного підходу, коли була використана комбінація ЕКГ, рівнів ТН Т та ІМА, дозволило досягти чутливості діагностики ГКС до 95 % [27].

Проте слід пам'ятати, що збільшений вміст ІМА також спостерігається у хворих на цироз печінки, окремі інфекції та прогресуючий рак, що зменшує специфічність аналізу. Подальші дослідження мають оцінити використання ІМА в діагностиці ГКС у відділенні невідкладної допомоги, коли ЕКГ та серцеві ТН не дозволяють діагностувати ІМ.

Таким чином, для визначення некрозу міокарда зараз перевагу надають серцевим тропонінам Т або І, які є більш специфічними та надійними, ніж традиційні серцеві ферменти, такі як креатинфосфокіназа (КФК) або її ізофермент МВ (МВ-КФК). Будь-яке підвищення вмісту тропонінів Т або І відображає некроз клітин міокарда, а за наявності ознак ішемії міокарда (біль у грудях, зміни сегмента ST) — розвиток ІМ.

У пацієнтів з інфарктом міокарда початкове зростання концентрації тропонінів у периферичній крові спостерігають вже через 3–4 години та може утримуватися впродовж декількох днів. Нині впроваджуються високочутливі методи із визначення тропоніну, застосування яких дозволить підвищити ефективність діагностики навіть незначного за розміром некрозу міокарда. Прогностичне значення цього методу, як і інших нових методів, залишається предметом досліджень.

Список літератури

1. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. — К., 2012. — 212 с.
2. Пархоменко О.М., Лутай Я.М., Данишан Н. Украинский регистр острого инфаркта миокарда как фрагмент Европейского: характеристика больных, организация медицинской помощи и госпитальная терапия // Украинський медичний часопис. — 2011. — № 1. — С. 20-24.
3. Alpert J.S., Thygesen K., Antman E., Bassand J.P. Myocardial infarction redefined — a consensus document of The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction / J.S. Alpert, K. Thygesen, E. Antman, J.P. Bassand // J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — № 36(3). — P. 959-969.
4. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in

collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine / J.L. Anderson, C.D. Adams, E.M. Antman [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — № 50(7). — e1-e157.

5. Validation of the 99th percentile cutoff independent of assay imprecision (CV) for cardiac troponin monitoring for ruling out myocardial infarction / F.S. Apple, C.A. Parvin, K.F. Buechler [et al.] // *Clin. Chem.* — 2005. — № 51(11). — P. 2198-2200.

6. Eggers K.M., Oldgren J., Nordenskjöld A., Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction / K.M. Eggers, J. Oldgren, A. Nordenskjöld, B. Lindahl // *Am. Heart J.* — 2004. — № 148(4). — P. 574-581.

7. Assessing the requirement for the 6-hour interval between specimens in the American Heart Association Classification of Myocardial Infarction in Epidemiology and Clinical Research Studies / A.R. Macrae, P.A. Kavsak, V. Lustig [et al.] // *Clin. Chem.* — 2006. — № 52(5). — P. 812-818.

8. Effects of contemporary troponin assay sensitivity on the utility of the early markers myoglobin and CKMB isoforms in evaluating patients with possible acute myocardial infarction / P.A. Kavsak, A.R. MacRae, A.M. Newman [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* — 2007. — № 380(1-2). — P. 213-216.

9. Saenger A.K., Jaffe A.S. Requiem for a heavyweight: the demise of creatine kinase-MB / A.K. Saenger, A.S. Jaffe // *Circulation.* — 2008. — № 118(21). — P. 2200-2206.

10. Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee / E.M. Antman, M. Hand, P.W. Armstrong [et al.] // *Circulation.* — 2008. — № 117(2). — P. 296-329.

11. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes / E.M. Antman, M.J. Tanasijevic, B. Thompson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — № 335(18). — P. 1342-1349.

12. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis / P.A. Heidenreich, T. Alloggiamento, K. Melsop [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001. — № 38(2). — P. 478-485.

13. Prognostic value of cardiac markers in ESRD: Chronic Hemodialysis and New Cardiac Markers Evaluation (CHANCE) study / M.C. Iliou, C. Fumeron, M.O. Benoit [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2003. — № 42(3). — P. 513-523.

14. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators / E.M. Ohman,

P.W. Armstrong, R.H. Christenson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — № 335(18). — P. 1333-1341.

15. Prognostic significance of admission troponin T concentrations in patients with myocardial infarction / P. Stubbs, P. Collinson, D. Moseley [et al.] // *Circulation.* — 1996. — № 94(6). — P. 1291-1297.

16. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease / B. Lindahl, H. Toss, A. Siegbahn [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — № 343(16). — P. 1139-1147.

17. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO-IIa Investigators / L.K. Newby, R.H. Christenson, E.M. Ohman [et al.] // *Circulation.* — 1998. — № 98(18). — P. 1853-1859.

18. Lindahl B., Venge P., Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group / B. Lindahl, P. Venge, L. Wallentin // *Circulation.* — 1996. — № 93(9). — P. 1651-1657.

19. 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 / M.S. Sabatine, D.A. Morrow, J.A. de Lemos [et al.] // *Circulation.* — 2002. — № 105(15). — P. 1760-1763.

20. Acute changes in circulating natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia / M.S. Sabatine, D.A. Morrow, J.A. de Lemos [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — № 44(10). — P. 1988-1995.

21. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease / R. Zhang, M.L. Brennan, X. Fu [et al.] // *JAMA.* — 2001. — № 286(17). — P. 2136-2142.

22. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain / M.L. Brennan, M.S. Penn, F. Van Lente [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — № 349(17). — P. 1595-1604.

23. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome / F.S. Apple, A.H. Wu, J. Mair [et al.] // *Clin. Chem.* — 2005. — № 51(5). — P. 810-824.

24. Apple F.S., Smith S.W., Pearce L.A., Murakami M.M. Assessment of the multiple-biomarker approach for diagnosis of myocardial infarction in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome / F.S. Apple, S.W. Smith, L.A. Pearce, M.M. Murakami // *Clin. Chem.* — 2009. — № 55(1). — P. 93-100.

25. Abadie J.M., Blassingame C.L., Bankson D.D. Albumin cobalt binding assay to rule out acute coronary syndrome / J.M. Abadie, C.L. Blassingame, D.D. Bankson // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 2005. — № 35(1). — P. 66-72.

26. Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department / F. Peacock, D.L. Morris, S. Anwaruddin [et al.] // *Am. Heart J.* — 2006. — № 152(2). — P. 253-262.

27. Role of Ischemia modified albumin, a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes / M.K. Sinha, D. Roy, D.C. Gaze [et al.] // *Emerg. Med. J.* — 2004. — № 21(1). — P. 29-34.

Отримано 16.01.13 □

Кравченко А.Н., Пасько В.С.

Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины», г. Киев

ПРОБЛЕМЫ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Резюме. В связи с тем, что выявление инфаркта миокарда в Украине крайне недостаточно, проанализированы современные возможности и новые биохимические методы исследования этого заболевания и перспективы оптимизации диагностики на разных этапах предоставления медицинской помощи.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, диагностика, сердечные тропонины.

Kravchenko A.M., Pasko V.S.

State Scientific Institution «Research and Development Center for Preventive and Clinical Medicine» of State Administration, Kyiv, Ukraine

PROBLEMS AND MODERN POSSIBILITIES OF MYOCARDIAL INFARCTION DIAGNOSTICS

Summary. Due to the fact that the detection of myocardial infarction in Ukraine is extremely inadequate, contemporary features and new biochemical methods for studying this disease and to optimize diagnostic prospects at different stages of care had been analyzed.

Key words: acute coronary syndrome, myocardial infarction, diagnosis, cardiac troponins.