

# Рациональные биохимические исследования при заболеваниях сердечно-сосудистой системы

Атеросклероз

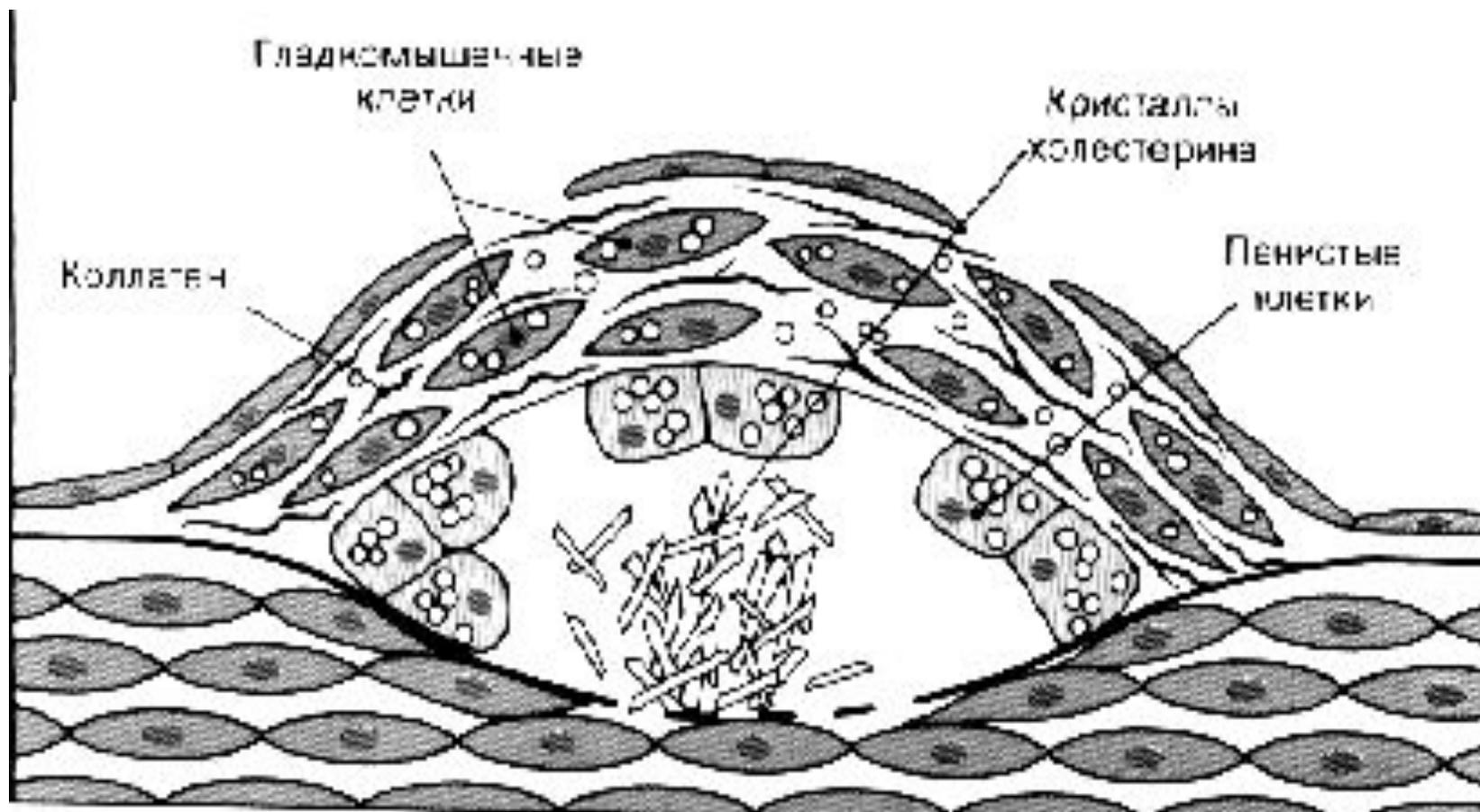
Инфаркт миокарда

- Заболевания сердечно-сосудистой системы в **XXI столетии остаются главной причиной смертности населения в мире**
- **Ранняя диагностика и правильно подобранная терапия позволят увеличить продолжительность жизни**
- Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы одно из первых мест занимает **ишемическая болезнь сердца** — острое и хроническое поражение сердца, вызванное уменьшением или прекращением снабжения кровью миокарда

# Атеросклероз

- Характеризуется специфическим поражением артерий, при котором образуются атеросклеротические бляшки.
- «Атеро» - означает кашаца, «склероз» - уплотнение
- При атеросклерозе происходит уплотнение сосуда в результате образования очага липидной инфильтрации - атеросклеротической бляшки,
- в состав которой входят:
- **холестерол, фибриноген, сложные углеводы, форменные элементы крови и соли кальция**
- Пораженные атеросклерозом артерии делаются плотными и теряют свойственную им эластичность
- Если атеросклеротические бляшки находятся в коронарной артерии, то в таких случаях развивается стенокардия или ишемическая болезнь сердца.

# СХЕМА СТРОЕНИЯ АТЕРОМЫ



# Биохимические анализы

Главная роль в развитии атеросклероза отводится нарушениям липидного обмена

- **Общий холестерол (ОХС)**
- **$\alpha$  – холестерол ( $\alpha$ -ХС)**
- **Триглицериды (ТГ)**
- **Лipoproteины (ЛП)**
- **Индекс атерогенности (ИА)**

## Факторы риска атеросклероза

- **увеличение концентрации холестерола (ХС) в крови и в липoproteидах низкой плотности (ЛПНП)**
- **снижение ХС в ЛП высокой плотности (ЛПВП)**

# Холестерол и его фракции

## ОХС

- ферментативный метод с участием хромогенов

## ХС-ЛПВП

- после осаждения ЛПНП и ЛПОНП хлоридом магния и фосфорно-вольфрамовой кислотой

- Определение содержания общего холестерина ОХС
- Определение содержания холестерина во фракциях липопротеинов:

$$\text{ЛПНП} = \text{ОХС} - \alpha\text{ХС}$$

- Индекс атерогенности

$$\frac{\text{ОХС} - \alpha\text{ХС}}{\alpha\text{ХС}}$$

**$\beta$ -ХС (ЛПНП)** атерогенный класс

**$\alpha$ -ХС (ЛПВП)** антиатерогенный класс

Увеличение содержания общего ХС и  $\beta$ -ЛП выявляется в **70%** случаев у больных атеросклерозом

# Содержание холестерина

**Норма: 3,9 – 6,3 ммоль/л**

- рекомендуемые значения < 5,2 ммоль/л
- пограничные значения 5,2 – 6,5 ммоль/л
- повышенные значения > 6,5 ммоль/л
- умеренная ГХС 6,5 – 8,0 ммоль/л
- выраженная ГХС > 8,0 ммоль/л

# Индекс атерогенности

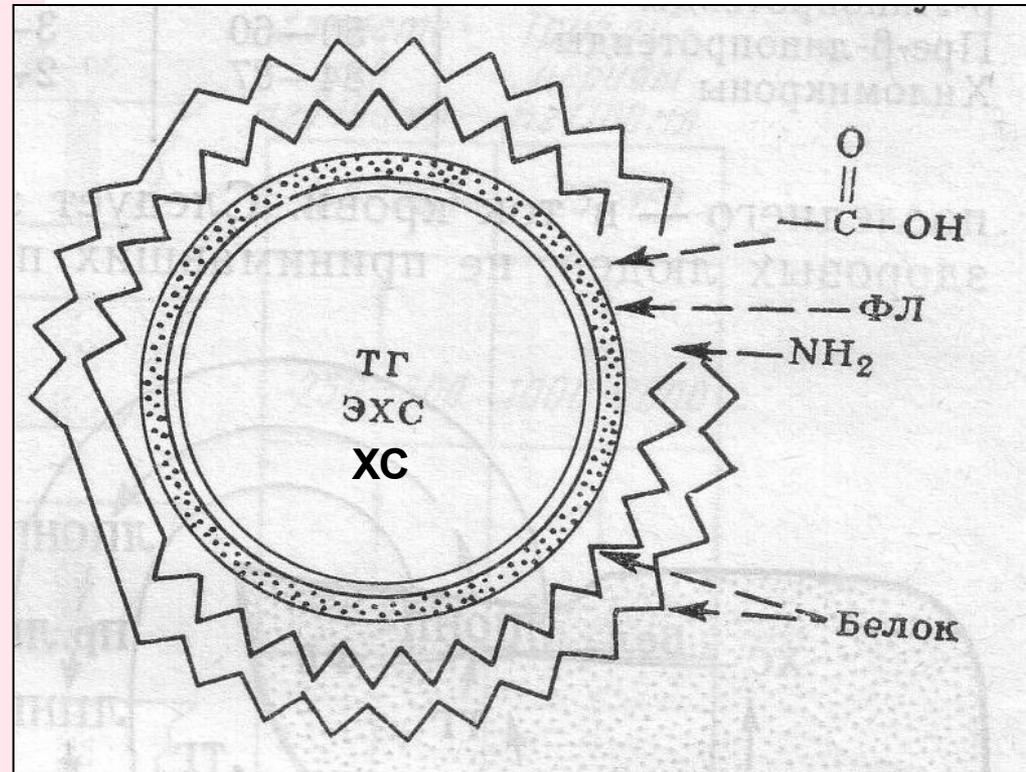
- Норма: **2,9 – 3,5**
- Атеросклероз **> 4**
- ИБС **5 и выше**

# Триглицериды

- Норма: **0,45 – 2,5** ммоль/л
- Рекомендуемые значения **<1,7** ммоль/л
- Среднее значение  
**1,37** ммоль/л

# Липопротеины

- ХС (свободный и эфирсвязанный)
- Фосфолипиды
- Жирные кислоты
- Триглицериды
- Апобелки



# Фракции липопротеинов

при электрофорезе на бумаге

<b><math>\alpha</math>- ЛП (ЛПВП)</b>	<b>32 – 36 %</b>
<b><math>\beta</math> – ЛП (ЛПНП)</b>	<b>54 – 64%</b>
<b>Пре <math>\beta</math> - ЛП (ЛПОНП)</b>	<b>13 – 15%</b>
<b>Хиломикроны</b>	<b>На старте</b>

# Характеристика липопротеинов

- ЛПВП – богаты белком и фосфолипидами  
ХС – ЛПВП **0,8 – 2,2** ммоль/л
- ЛПНП – богаты ХС  
ХС – ЛПНП **2,3 – 5,4** ммоль/л
- ЛПОНП – транспортная форма ТГ  
ХС – ЛПОНП **0,26 – 1,04** ммоль/л

ХМ – образуются в стенке кишечника при всасывании экзогенных ТГ и ХС

# Апобелки

- **Апо В – ЛПНП (апо В-100 )**
  - **Апо С – ЛПОНП**
  - **Апо А - ЛПВП (апо А1)**
- **ЛПОНП и ЛПВП образуются в печени**
- **ЛПНП – в плазме крови из ЛПОНП под действием липопротеинлипазы**

# Гиперлипидопротеинемии

- ГЛП - нарушение образования, транспорта и утилизации ЛП, сопровождаемое повышением плазменного уровня ХС и/или ТГ.
- Классификация Д.Фредриксона, **1970г**, в основе - характер фракционного распределения ЛП, содержания ТГ и ХС
- До трети ГЛП являются наследственными (первичными), а остальная часть считается приобретенными (вторичными).

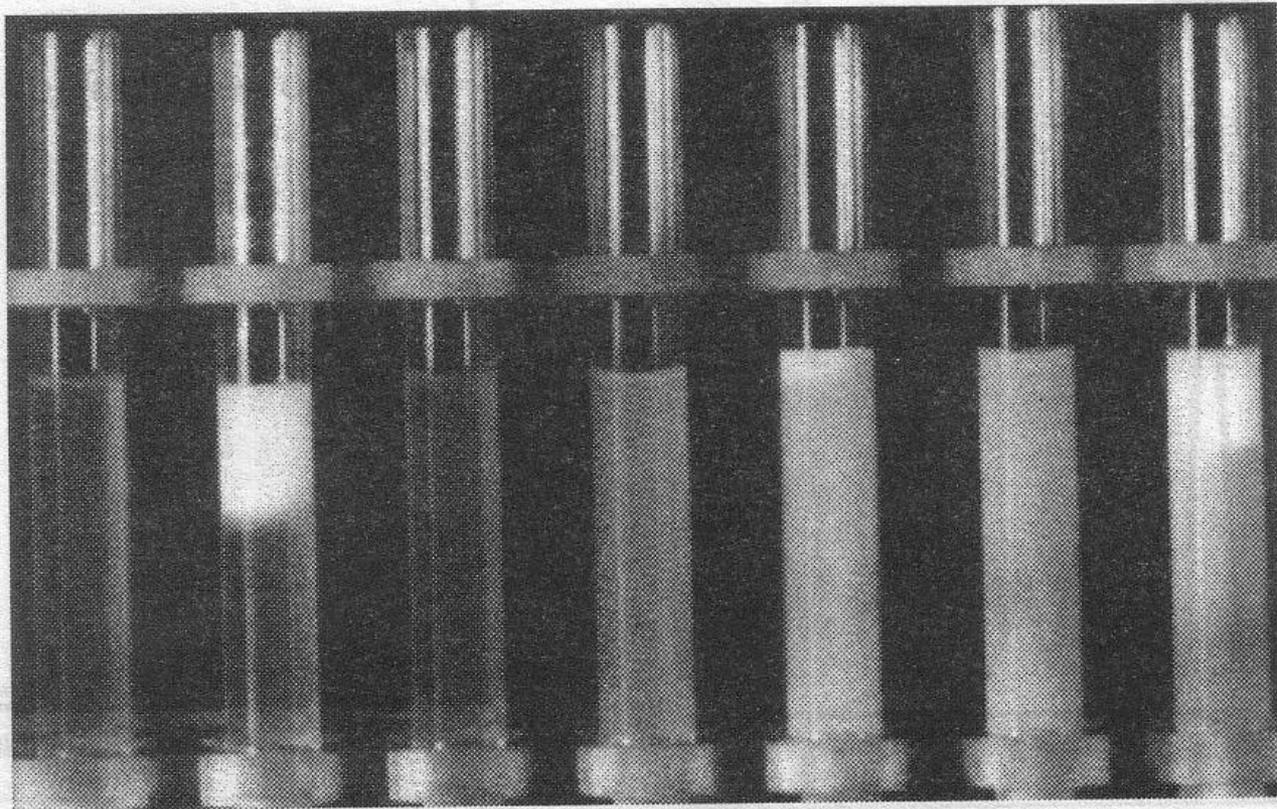
# Типы липопротеинемий

Тип	Характер изменений	Атеросклероз	ИБС
<b>I</b> – гиперхиломикронемия	Избыток хиломикронов		
<b>II</b> – гипер- $\beta$ -липопротеинемия			
<b>IIa</b>	Избыток ЛПНП	+	+
<b>IIб</b>	Избыток ЛПНП+ЛПОНП	+	+
<b>III</b> – дис- $\beta$ -липопротеинемия	ХС-ЛПОНП/ТГ, ЛПНП	+	
<b>IV</b> – гипер-пре $\beta$ -липопротеинемия	Избыток ЛПОНП	+	+
<b>V</b> - гиперпре $\beta$ -липопротеинемия и хиломикронемия	Избыток ХМ и ЛПОНП		

- **ДЛП I - гиперхиломикронемия.** Встречается в детском возрасте, имеет семейный характер (унаследован дефицит фермента ЛПЛ). Для этого типа ДЛП развитие атеросклероза не свойственно.
- **ДЛП II – гипер -  $\beta$ -липопротеинемия** часто встречается при ИБС в случае внезапной смерти в детском и юношеском возрасте. Фатальный исход наблюдается у лиц с гомозиготной наследственностью. У лиц с гетерозиготной наследственностью ИБС развивается позже и протекает не так остро.
- **ДЛП III – дис -  $\beta$  - липопротеинемия.** В сыворотке крови появляются ЛП с высокой электрофоретической подвижностью (ЛППП). У больных с ДЛП III снижается толерантность к углеводам, т.е. углеводная диета приводит к стойкому повышению уровня триглицеридов в крови. Этот тип связан с атеросклерозом, ИБС и поражением сосудов нижних конечностей у взрослых.
- **ДЛП IV – гиперпре -  $\beta$  - липопротеинемия.** При этом типе повышен уровень ЛПОНП. Определяется у лиц преклонных лет при атеросклерозе коронарных артерий, ожирении, сахарном диабете. У части больных ДЛП этого типа наблюдается снижение толерантности к углеводам.
- **ДЛП V - гиперпре- $\beta$  - липопротеинемия и гиперхиломикронемия.** Клинически этот тип имеет те же симптомы, что и ДЛП I, иногда выявляется при скрытом или умеренно выраженном диабете.

**3. Вид сыворотки, взятой натощак, при различных классах гиперлиппротеинемий по Фредриксону**

Норма    Тип I    Тип IIa    Тип IIb    Тип III    Тип IV    Тип V





# Липидограмма

## Липидограмма

Холестерин общий	5.9	ммоль/л	3.9-6.5
Триглицериды	0.78	ммоль/л	0.4-1.82
Холестерин ЛВП	1.66	ммоль/л	0.9-1.95
Холестерин ЛОНП	0.35	ммоль/л	0.26-1.04
Холестерин ЛНП	3.89	ммоль/л	2.6-5.4
Индекс атерогенности	2.55		<4.7
Показатель риска ИБС	2.34		<3.22
Вид сыворотки	Прозрачная		

# Дислиппротеинемии

	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ	ХМ	Распространенность у мужчин %
<b>Здоровые</b>	<b>2,3 -5,4</b>	<b>0,8 – 2,2</b>	<b>&lt; 3</b>	<b>нет</b>	
<b>IIa</b>	<b>&gt; 5,4</b>	<b>-</b>	<b>&lt; 3</b>	<b>нет</b>	<b>45,0 !</b>
<b>IIб</b>	<b>&gt; 5,4</b>	<b>-</b>	<b>&gt; 3</b>	<b>нет</b>	<b>2,8</b>
<b>III</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>0,5</b>
<b>IV</b>	<b>&lt; 5,4</b>	<b>-</b>	<b>&gt;4,7</b>	<b>нет</b>	<b>30,7</b>
<b>V</b>	<b>&lt; 5,4</b>	<b>-</b>	<b>&gt;4,7</b>	<b>имеются</b>	<b>2,3</b>
<b>Гипер-α-липопротеинемия</b>	<b>2,3 – 6,5</b>	<b>&gt; 2,2</b>	<b>&lt; 3</b>	<b>нет</b>	<b>5,7</b>
<b>Гипо-α-липопротеинемия</b>	<b>2,3 – 5,4</b>	<b>&lt; 0,8</b>	<b>&lt; 3</b>	<b>нет</b>	<b>3,6</b>
<b>Гипо-β-липопротеинемия</b>	<b>&lt; 2,3</b>	<b>0,8 – 2,2</b>	<b>&lt; 3</b> <b>&lt; 4,7</b>	<b>нет</b> <b>имеются</b>	<b>1,0</b>
<b>Прочие</b>					<b>8,2</b>

# Гиперлипидемии – один из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний

- Снижение уровня общего холестерина на **10 %** уменьшает риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на **15 %**, а общей смертности — на **11 %**
- Атерогенные липопротеины (липопротеины низкой плотности — ЛПНП и липопротеины очень низкой плотности — ЛПОНП), богатые холестерином, накапливаясь в стенках сосудов в повышенном количестве, вызывают атеросклеротические изменения

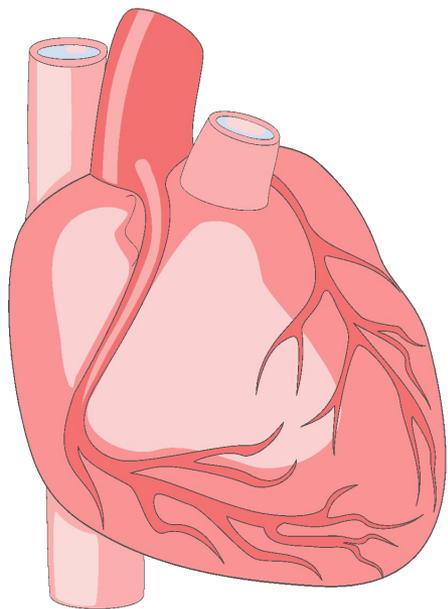
# Обследование больных

## Ишемическая болезнь сердца

- холестерол
- ЛПВП
- ЛПНП
- Коэффициент атерогенности
- Аполипопротеин А-1
- Аполипопротеин В-100
- Триглицериды
- Аланинаминотрансфераза (АЛТ)
- Аспаратаминотрансфераза (АСТ)
- Креатинфосфокиназа (КФК)
- Гомоцистеин
- С-реактивный белок
- Коагулограмма
- Калий, натрий, кальций, магний
- Клинический анализ крови
- Глюкоза
- Мочевая кислота

## Гипертоническая болезнь

- Холестерол
- Гомоцистеин
- ЛПВП
- ЛПНП
- Коэффициент атерогенности
- Аполипопротеин А-1
- Аполипопротеин В-100
- Триглицериды
- Протромбиновый индекс
- Фибриноген
- Глюкоза
- Калий, натрий, кальций
- Микроальбуминурия
- Креатинин
- Ренин-ангиотензин
- Кортизол
- Мочевая кислота
- Клинический анализ крови
- Тиреотропный гормон (ТТГ)



# Инфаркт миокарда

- ИМ занимает **1** место в структуре причин смертности в России
- От ИМ в России ежегодно умирает около **300** тыс. человек.  
Летальность от ИМ в России составляет **20%**
- В последние годы на **80%** выросла смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди людей до **30** лет

# Диагноз инфаркта миокарда

## *Рекомендации ВОЗ*

- ❖ **Характерная клиническая картина:** острая боль в грудной клетке
- ❖ **Характерные изменения на ЭКГ:** изменения в электрокардиограмме, которые указывают на присутствие ишемии
- ❖ **Лабораторные данные:** Характерные изменения кардиоспецифических ферментов (АСТ, КК, МВ-КК, ЛДГ, ЛДГ-1) и кардиоспецифических белков (тропонины, миоглобин)

# Причины ИБС

- 1. Неврогенный спазм коронарных артерий.**  
Коронароспазм проявляется в виде стенокардии.
- 2. Тромбоз коронарных артерий.** Причина - атеросклероз венечных артерий. ИМ – в **90-98%** случаев
- 3. Эмболия коронарных артерий** – забрасывание тромба из аорты

# Причины инфаркта миокарда

- **Атеросклероз коронарных сосудов → окклюзия или уменьшение просвета, приводят к разной степени прекращению кровотока, питающего миокард**
- **В результате наступает сначала гипоксия, затем ишемия сердца**
- **Ишемия может разрешиться вследствие восстановления нормального кровотока и проявляться только болевым синдромом**
- **Но может завершиться ишемическим повреждением и привести к гибели кардиомиоцитов – их необратимому некрозу**
- **Эквивалентами этих двух патоморфологических состояний являются: НЕСТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ и ИНФАРКТ МИОКАРДА.**

# Патогенез инфаркта миокарда

**Acute coronary syndrome**  
**(White1997)**

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ  
СИНДРОМ

Нормальный кровоток

ОККЛЮЗИЯ  
коронарных артерий

ГИПОКСИЯ

ишемия

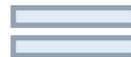
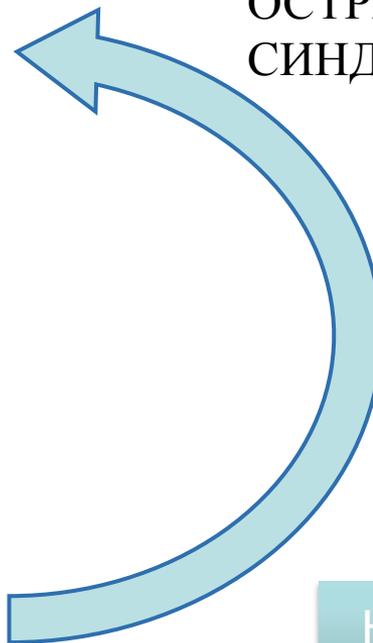
НЕКРОЗ

Нестабильная  
стенокардия

85%

ИМ

15%



# Кардиоспецифические маркеры

## Значение

- Помощь в постановке диагноза
- Установление срока заболевания при позднем поступлении больного в клинику
- Возможность дифференциальной диагностики **(нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда)**
- Оценка эффективности тромболитической терапии и феномена реперфузии

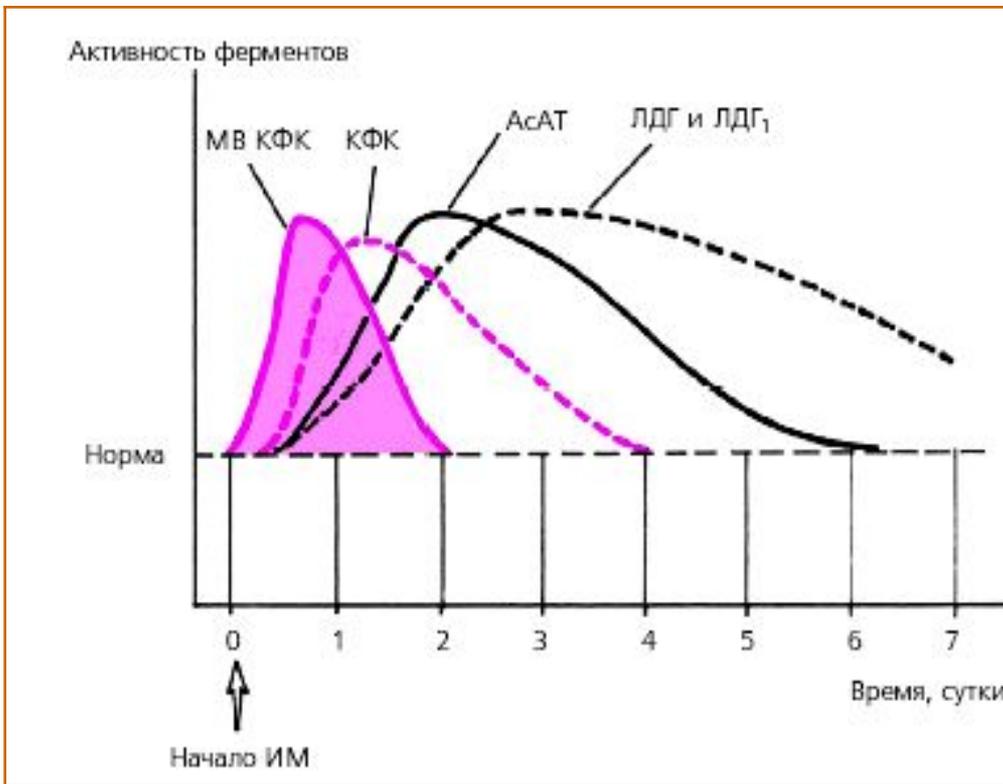
# Кардиоспецифические маркеры

- Креатинкиназа
- Изоферменты креатинкиназы  
КК-МВ и КК-ММ
- Лактатдегидрогеназа
- Изоферменты ЛДГ (ЛДГ<sub>1</sub> и ЛДГ<sub>2</sub>)
- Аспаратаминотрансфераза
- Миоглобин
- Тропонины Т и I

**При диагностике ИМ  
важно учитывать время,  
прошедшее с момента приступа  
стенокардии**

# Сроки изменения кардиомаркеров при инфаркте миокарда

Показатель	Время от возникновения инфаркта миокарда		Длительность повышения (сутки)	Степень максимального увеличения (раз)
	Начало повышения (часы)	Максимальная активность (часы)		
КФК	<b>2 – 4</b>	<b>12 – 24</b>	<b>1 – 4</b>	<b>3 – 30</b>
АСТ	<b>6 – 12</b>	<b>24 – 36</b>	<b>3 – 5</b>	<b>4 – 12</b>
ЛДГ	<b>12 – 24</b>	<b>36 – 72</b>	<b>10 – 12</b>	<b>2 – 4</b>
ЛДГ <sub>1,2</sub>	<b>6 – 12</b>	<b>24 – 36</b>	<b>14 – 21</b>	<b>20</b>
Миоглобин	<b>0,5 – 2</b>	<b>5 – 12</b>	<b>18 – 30 ч</b>	<b>5 – 20</b>
Тропонин Т	<b>3 – 6</b>	<b>10 – 24</b>	<b>10 – 15</b>	<b>30 – 200</b>
Тропонин I	<b>3 – 6</b>	<b>14 – 20</b>	<b>5 – 7</b>	<b>20 – 50</b>



В сроки ранее **8 ч** определение активности КК дает ложноотрицательные результаты в **32%** случаев, АСТ – в **49%**, миоглобина – в **15%**.

- Прежде всего в крови повышается содержание миоглобина и тропонина, далее КК и кардиоспецифического изофермента КК-МВ, АСТ;
- позже - активность ЛДГ и кардиоспецифического изофермента ЛДГ<sub>4</sub>
- Клиническая чувствительность КК-МВ через 3 - 4 часа после приступа стенокардии составляет **25-45%**
- в интервале 8 - 32 часа возрастает до **98%**

- Активность ЛДГ – достоверный маркер гибели миоцитов после 12 ч от приступа стенокардии, но она остается повышенной в течение **10-12** дней.

# Креатинкиназа (КФК 2.7.3.2)

. Электрофорез КФК (или ИФА) - референтный метод для определения кардиальных энзимов, является быстрым и точным тестом для документации ОИМ.

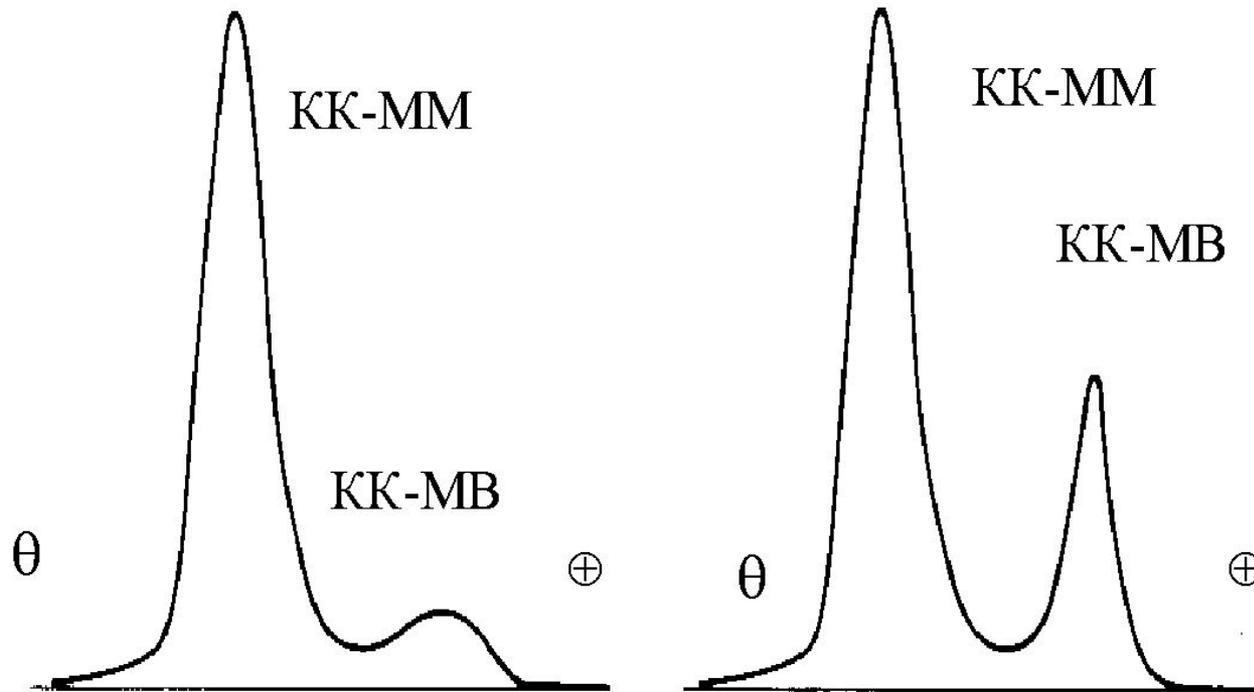
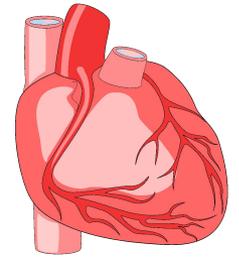
АТФ + креатин →  
АДФ + креатинфосфат

- КФК – ММ мышечный 96%
- КФК - МВ сердечный 4%
- КФК – ВВ мозговой следы

Норма	Инфаркт миокарда
<b>&lt; 0,40</b> мккат/л	<b>&gt; 1,67</b> мккат/л
<b>&lt; 24</b> Ед/л	<b>&gt; 100</b> Ед/л

Инфаркт миокарда подозревается при КФК – МВ = **6 – 25%** от повышенной общей КФК

# Изоферменты КК в сыворотке



НОРМА

ИНФАРКТ

# ИНДЕКС $\text{КК-МВ/КК}$ общей

Отношение  $\text{КК-МВ/КК}$  общая используется для дифференциальной диагностики повреждения скелетной и сердечной мышц:

$\text{КК-МВ/КК}$  общая  $> 6\%$  = повреждение  
миокарда

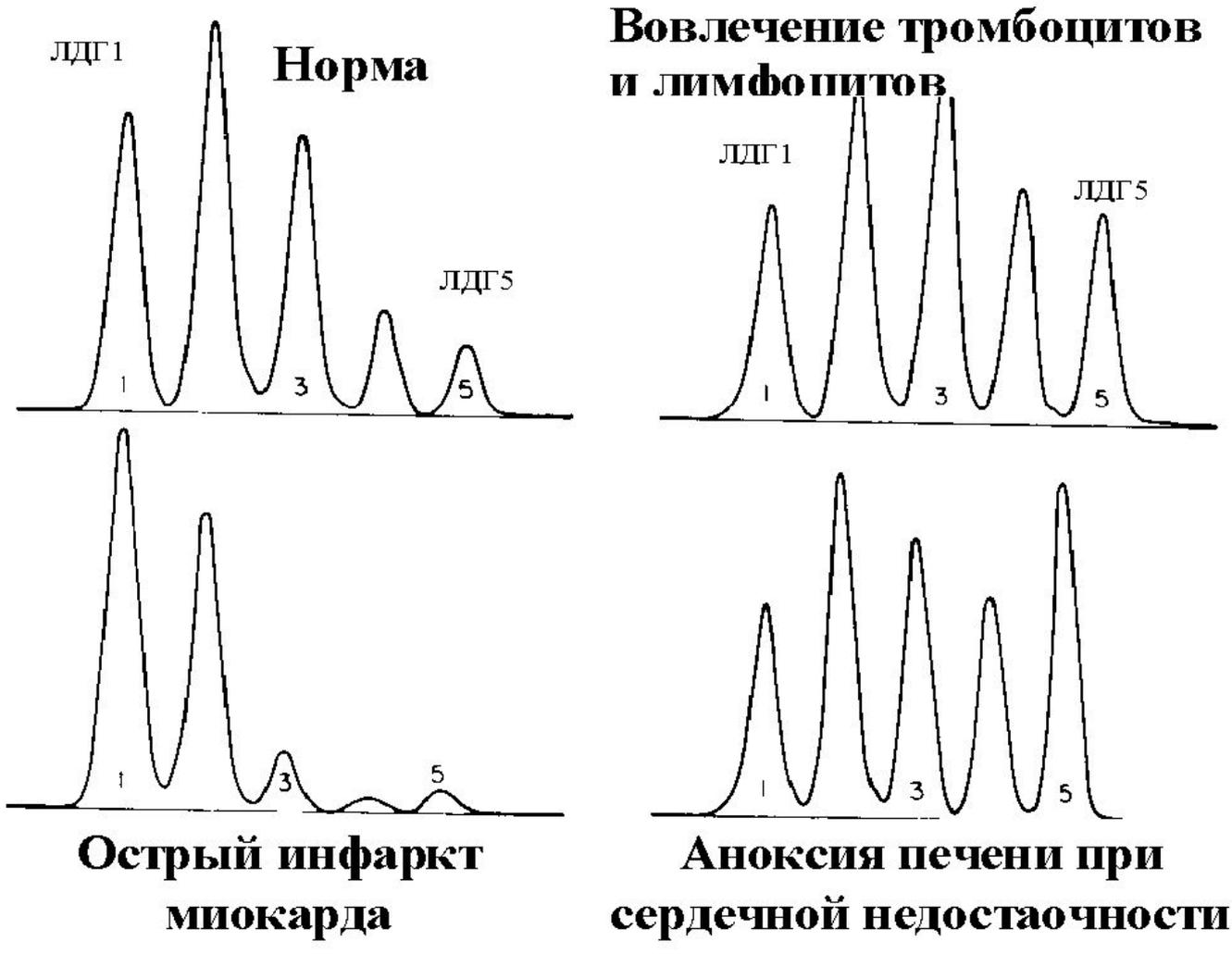
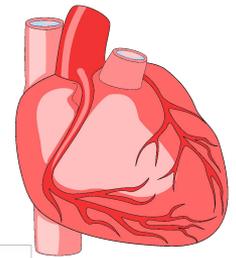
$\text{КК-МВ/КК}$  общая  $< 6\%$  = повреждение  
мышц

# ЛДГ в норме и при инфаркте миокарда

- **Норма: 0,8 - 4,0 ммоль/ч·л**  
**0,68 – 1,41 мккат/л**
- При остром ИМ отношение **ЛДГ1/ЛДГ2 > 1**
- **Используется в поздней диагностике ИМ**
- **При повторном инфаркте не дает второй волны**

**Прогностическое значение при мелкоочаговом и обширном инфаркте миокарда**

# Диагностическое значение изоферментов ЛДГ



# Аспаратаминотрансфераза (КФ 2.6.1.1)

- Глутамат + ЩУК → аспарат +  $\alpha$ -кетоглутарат
- АСТ локализована в цитоплазме и митохондриях
- Миокард > печень > скелетные мышцы > мозг > почки

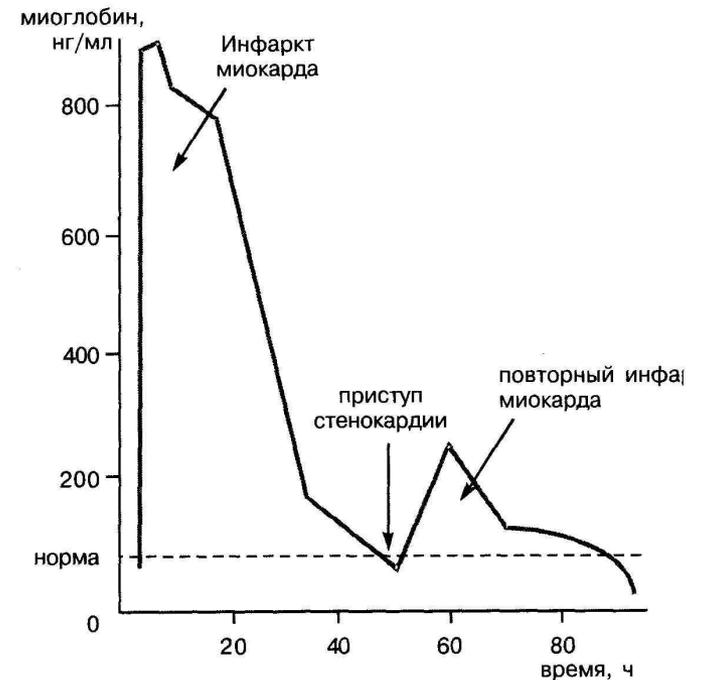
Норма: **0,1 - 0,45** ммоль/ч·л

- Повышается до появления ЭКГ- признаков ИМ
- Отсутствие снижения после **3-4** дня заболевания – плохой прогноз
- Интерференции: повышается при остром гепатите, механической желтухе, циррозе, опухолях печени
- Коэффициент де Ритиса при инфаркте миокарда повышается  
> **1,33**

# Миоглобин

- Молекулярная масса **17 кДа**, концентрация в плазме крови **ниже 80 нг/мл**
- При инфаркте миокарда повышается в **5 – 20 раз**
- Молекула МГ свободно проходит через фильтрационный барьер почек и оказывается в моче: содержание МГ быстро повышается и быстро снижается

114 ✧ КЛИНИЧЕСКАЯ БИОХИМИЯ ✧ Глава 1



ИФА

# Тропонины (Тн Т и Тн I)

**cobas h 232**

Уровень Тн повышается  
через **3 – 6** часов после  
приступа,  
с **3** дня выходит на плато и  
сохраняется **5 – 6** дней

## Норма

Тн Т < **0,1** нг/мл

Тн I < **3,0** нг/мл



- Troponin T
- CK-MB
- Myoglobin

- NT-proBNP
- D-dimer

# НАЧИНАТЬ ЛЕЧЕНИЕ НУЖНО КАК МОЖНО РАНЬШЕ, ЧТОБЫ ОГРАНИЧИТЬ ЗОНУ ИНФАРКТА

Первые часы являются  
критическими для ограничения  
зоны инфаркта

КК-МВ и миоглобин - лучшее сочетание в  
первые часы после инфаркта по  
чувствительности и специфичности



Для интерпретации биохимических исследований врач должен помнить, что:

- 1. Лабораторные анализы отличаются между собой по диагностической чувствительности и специфичности; самым чувствительным и эффективным биохимическим тестом в диагностике инфаркта миокарда является креатинкиназа-МВ в плазме крови.**
- 2. Каждый биохимический показатель имеет характерную часовую динамику, которая отражает поступление метаболита из поврежденной сердечной мышцы в плазму крови (креатинкиназа-МВ является более ранним маркером инфаркта миокарда, а ЛДГ-1 - поздним).**
- 3. Анализ всех показателей может повысить их диагностическое значение (например, креатинкиназа-МВ / креатинкиназа (общая) или ЛДГ-1/ЛДГ (общая) позволяют исключить компонент повреждения мышц, а АсТ/АлТ - печеночный компонент).**