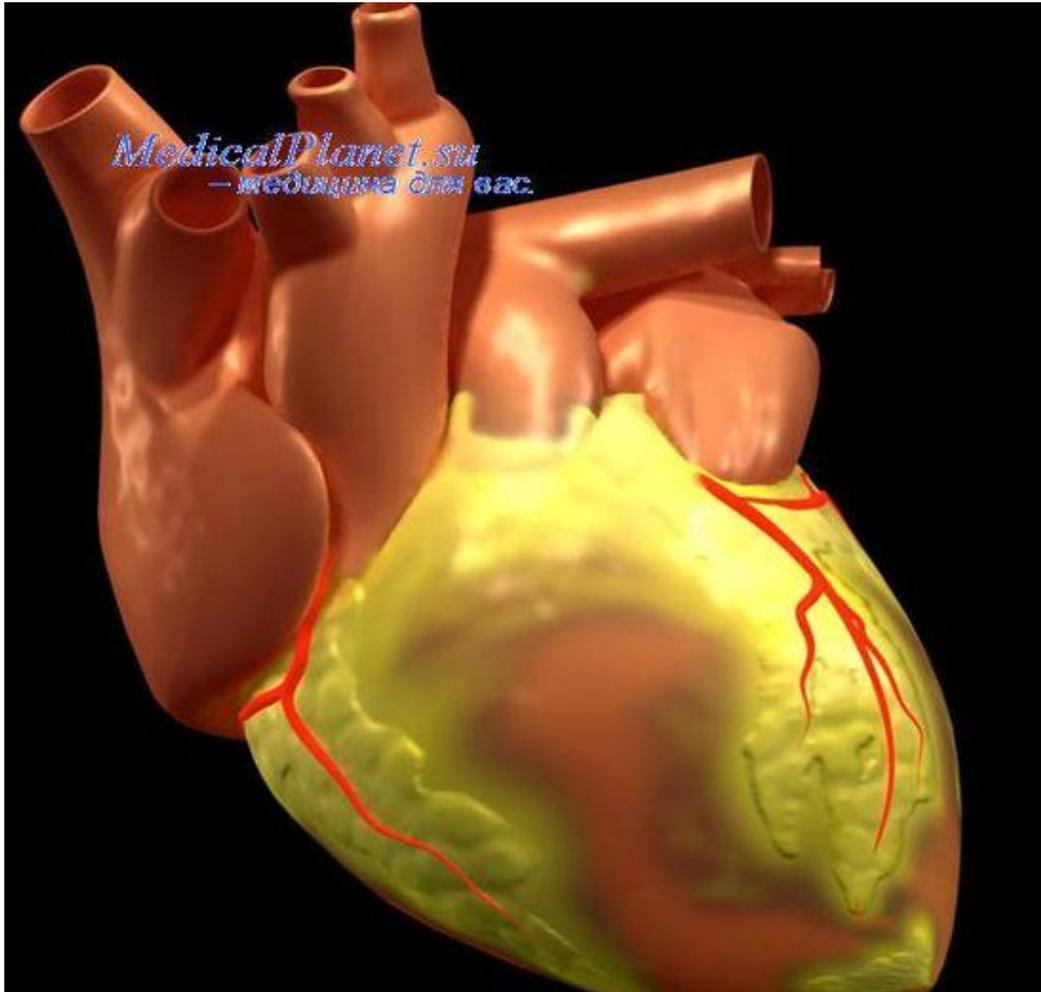


# Биохимия сердечно-сосудистой системы



Доцент кафедры  
фундаментальн  
ых дисциплин, к.  
м.н Майназарова  
Э.С.

**ВОЗ:**

**ССС** -1e – 54% – не только в  
странах СНГ, но и в мире.

**НЦК и Т и МЗКР** ежедневно  
умирают от ССЗ около 50  
больных, а в год – 18тыс.

# Биохимия миокарда

## ОБРАЗОВАНИЕ ЭНЕРГИИ ДЛЯ СОКРАЩЕНИЯ

Основными субстратами для энергообразования в миокарде являются свободные **жирные кислоты**, **глюкоза и лактат**.

# Биохимия миокарда

В покое натощак на метаболизм свободных жирных кислот расходуется 60 % поглощаемого миокардом кислорода (27 мл/мин, или 0,09 мл/мин/г), 23 % глюкозы, 11 % лактата и 1 % пирувата.

# Биохимия миокарда

При физической нагрузке метаболизм свободных жирных кислот возрастает, в то время как при гипоксии или ишемии основным субстратом служит либо глюкоза, поступающая в клетки извне, либо внутриклеточный гликоген.

# Биохимия миокарда

Образование энергии для сокращения сердечных мышц включает **3 основных этапа**.

**I этап** — межуточный обмен, в результате которого происходит образование субстратов окисления для их последующей метаболизации в цикле трикарбоновых кислот. Первоначальный захват жирных кислот сердцем в значительной степени зависит от их содержания в артериальной крови и не имеет порога.

# Биохимия миокарда

**II этапом** образования энергии является **цикл трикарбоновых кислот** (цикл Кребса), который заключается в аэробном окислении в матриксе митохондрий ацетил-КоА — ключевого промежуточного соединения в метаболизме всех основных питательных веществ.

# Биохимия миокарда

**III этап** образования энергии —  
**окислительное фосфорилирование.**

Энергия, аккумулированная в виде АТФ, используется для мышечного сокращения, поддержания градиентов ионов и целостности клеточных структур.

# Биохимия миокарда

Эффективность **механической работы сердца** в целом, то есть отношение энергии, затрачиваемой на изгнание определенного объема крови, против сопротивления, создаваемого давлением в аорте, к энергии, освобождающейся при потреблении кислорода, составляет 12 % в покое и 18—25 % при физической нагрузке.

# СТАДИИ «КН» - «ИБС» или «КБС»

**I СТ. – ИШЕМИЧЕСКАЯ, СПАСТИЧЕСКАЯ →  
СТЕНОКАРДИЯ (ПОКОЯ, НАПРЯЖЕНИЯ)  
(ОБРАТИМЫЕ – ТРАНЗИТОРНЫЕ)**

**«ГРУДНАЯ ЖАБА»**

**II СТ. - ТРОМБО-НЕКРОТИЧЕСКАЯ  
(НЕОБРАТИМАЯ)**

**→ ИНФАРКТ МИОКАРДА**

**III СТ. - СКЛЕРОТИЧЕСКАЯ**

**→ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЙ  
КАРДИОСКЛЕРОЗ**

# Биохимические маркеры некроза миокарда

## ***Острый коронарный синдром (ОКС)***

– сложный термин, включающий в себя инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST, инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST, нестабильную (спонтанную, покоя, вариантную, Принцметала) стенокардию.

# Биохимические маркеры некроза миокарда

При этом **инфаркт** без подъёма сегмента ST отличается от **нестабильной стенокардии** повышенным уровнем маркеров некроза миокарда, которые при неустойчивой стенокардии отсутствуют.

# Биохимические маркеры некроза миокарда

***Инфаркт миокарда*** – острое очаговое некротическое поражение миокарда (сердечной мышцы). В 90% случаев – это следствие атеросклеротического поражения коронарных артерий, приводящего к их тромбозу, реже – следствие их длительного спазма.

# Биохимические маркеры некроза миокарда

## *Классификация клинических форм инфаркта миокарда:*

ангинозная;

аритмическая;

астматическая;

абдоминальная;

мозговая (апоплексическая);

малосимптомная;

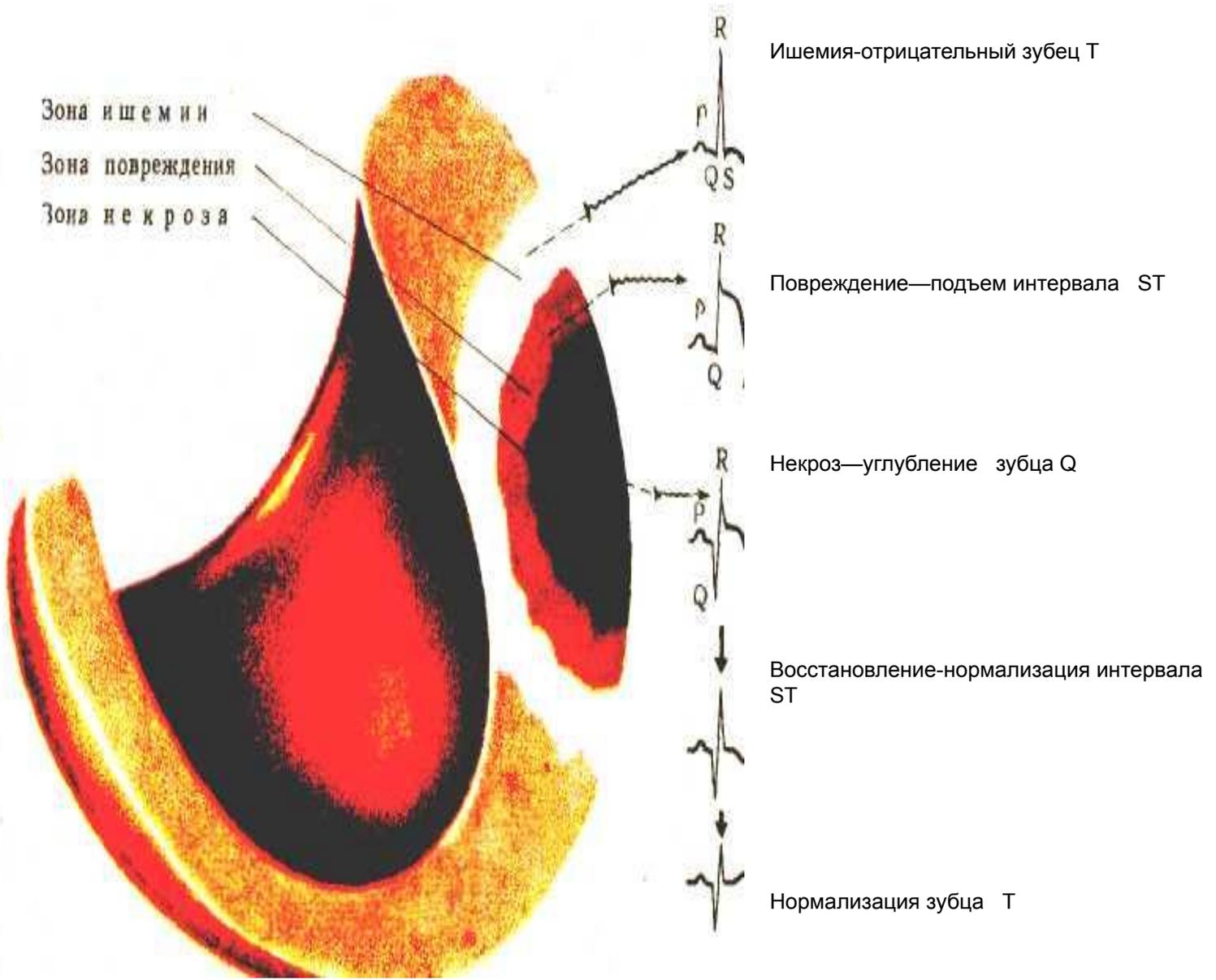
# Биохимические маркеры некроза миокарда

***Классификация в зависимости от  
обширности поражения миокарда:***

1. инфаркт миокарда с патологическим  
зубцом Q (крупноочаговый,  
трансмуральный);
2. инфаркт миокарда без патологического  
зубца Q (мелкоочаговый,  
субэндокардиальный);

# Биохимические маркеры некроза миокарда

Согласно результатам крупных  
эпидемиологических исследований,  
около 50% пациентов с подозрением на  
ОКС в момент госпитализации не  
имеют диагностически значимых  
изменений ЭКГ.



# Биохимические маркеры некроза миокарда

Идеальный биохимический маркер должен обладать наивысшей **специфичностью и чувствительностью** в отношении некроза миокарда, в течение короткого времени после начала симптомов ИМ достигать в крови диагностически значимого уровня, этот уровень должен сохраняться в течение многих дней.

# Биохимические маркеры некроза миокарда

В настоящее время маркера, полностью отвечающего всем этим требованиям, не существует, поэтому для диагностики ИМ рекомендуется параллельно использовать два маркера — "ранний" и "поздний".

# Биохимические маркеры некроза миокарда

Содержание "**раннего**" маркера при ИМ диагностически значимо повышается в крови **в первые часы заболевания**, "**поздний**" — достигает диагностически значимого уровня только **через 6—9 ч**, но обладает высокой специфичностью в отношении некроза миокарда.

# Ранние биохимические маркеры некроза миокарда

## *Миоглобин*

Миоглобин — дыхательный пигмент, широко представленный в мышечной ткани человека. Молекулярная масса его составляет 18 кДа. Содержание миоглобина при ИМ повышается в сыворотке крови наиболее рано — в пределах 2 ч после возникновения СИМПТОМОВ.

# Ранние биохимические маркеры некроза миокарда

Он в неизмененном виде выводится мочой и к 24-му часу с момента начала симптомов исчезает из кровотока.

Существуют методики, позволяющие определить концентрацию миоглобина в крови в течение 10 мин.

Большое содержание миоглобина в скелетной мускулатуре и зависимость его концентрации от функции почек делают его неспецифичным в отношении некроза миокарда и ограничивают его применение для диагностики ИМ.

Наиболее целесообразно применение миоглобина для суждения об успехе тромболитической терапии.

*МВ-КФК (сердечная форма  
креатинфосфокиназы — КФК)*

КФК — фермент, широко представленный в мышечной ткани человека. Изолированное определение в крови общей КФК в настоящее время большинством экспертов признано нецелесообразным для диагностики ИМ из-за высокого содержания этого фермента в скелетной мускулатуре и низкой специфичности в отношении некроза миокарда

**МВ-изоформа КФК** — это гетеродимер с молекулярной массой 86 кДа. Скелетные мышцы содержат мышечную форму КФК (ММ-КФК) и менее 3% сердечной формы (МВ-КФК). МД-КФК при ИМ появляется в сыворотке крови через 3—4 ч после начала симптомов и достигает диагностически значимого уровня к 4—6-му часу. Повышенный ее уровень сохраняется 48—72 ч. Доля МВ-КФК среди общей КФК, превышающая 5—6%, является специфичным признаком некроза миокарда

Однако хроническая почечная недостаточность, травматичные операции, гипотиреоз, некоторые онкологические заболевания, инсульты, миастении могут привести к повышенному уровню МВ-КФК в крови и гипердиагностике ИМ. При использовании МВ-КФК для диагностики ИМ необходимо повторно определять концентрацию этого маркера в крови.

Экспертами Европейского  
кардиологического общества  
(ЕКО) в настоящее время  
считается предпочтительным  
для диагностики ИМ  
определять массу МВ-КФК, а  
не активность этого фермента  
в крови

# Ранние биохимические маркеры некроза миокарда

*Сердечная форма белка, связывающего  
жирные кислоты*

В последние десятилетия внимание исследователей обращено на сердечную форму белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК). Впервые предложение использовать сБСЖК в качестве маркера ИМ было высказано J. Glatz и соавт. 10 лет назад.

# Ранние биохимические маркеры некроза миокарда

**сБСЖК** по последовательности аминокислот идентичен БСЖК, содержащемуся в поперечнополосатой мышечной ткани скелетных мышц, однако представлен в скелетной мускулатуре в минимальном количестве. Максимальное количество сБСЖК находится в ткани миокарда — 0,5 мг/г.

Единственная мышца, в которой имеется относительно большое количество сБСЖК, — это диафрагма (примерно 25% от содержания в ткани миокарда). Некоторое количество сБСЖК содержится в тканях аорты, и можно предположить, что содержание его повышается, в крови при расслаивающей аневризме аорты.

Согласно данным T. Borhers и соавт. ,  
в цитоплазме содержится 3,18 мкг  
сБСЖК на 1 мг белка, в митохондриях  
— 0,18 мкг, а в ядре — 0,03 мкг. Так как  
сБСЖК в основном свободно  
расположен в цитоплазме клеток, в  
случае повреждения клеточной  
мембраны кардиомиоцита он быстро  
попадает в кровоток

В крови здоровых людей циркулирует небольшое количество сБСЖК. Было выявлено, что в крови у женщин уровень сБСЖК достоверно ниже, чем у мужчин (0,7 мкг/л против 1,2 мкг/л;  $p < 0,005$ ). Различие в содержании в крови сБСЖК между мужчинами и женщинами, по-видимому, связано с большей мышечной массой у первых.

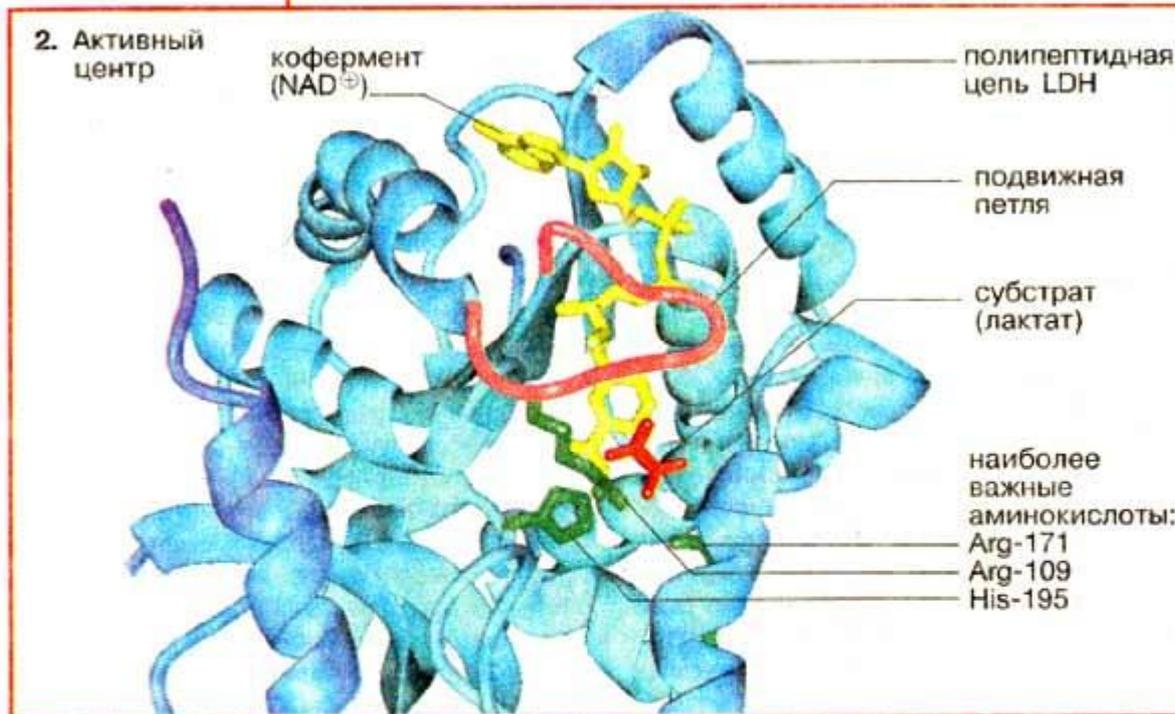
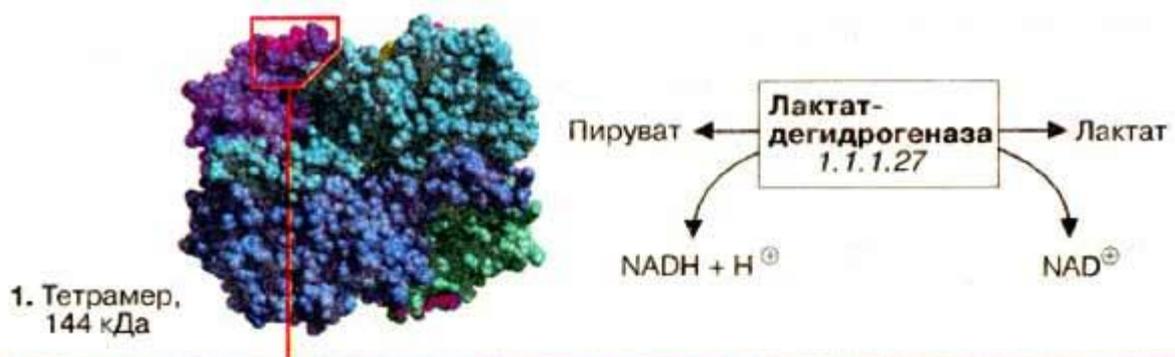
Кинетика содержания БСЖК в крови больных ИМ сходна с кинетикой миоглобина. Его содержание при ИМ повышается в первые 3 ч после начала симптомов и возвращается к нормальному значению через 12—24 ч.

Несмотря на то что содержание сБСЖК в миокарде меньше, чем содержание миоглобина (0,5 мг/кг против 2,5 мг/кг), минимальная определяемая концентрация сБСЖК в 15 раз ниже, чем минимальная определяемая концентрация миоглобина (2 мкг/л против 32 мкг/л). Этим обусловлено преимущество в чувствительности сБСЖК по сравнению с миоглобином при выявлении некроза миокарда

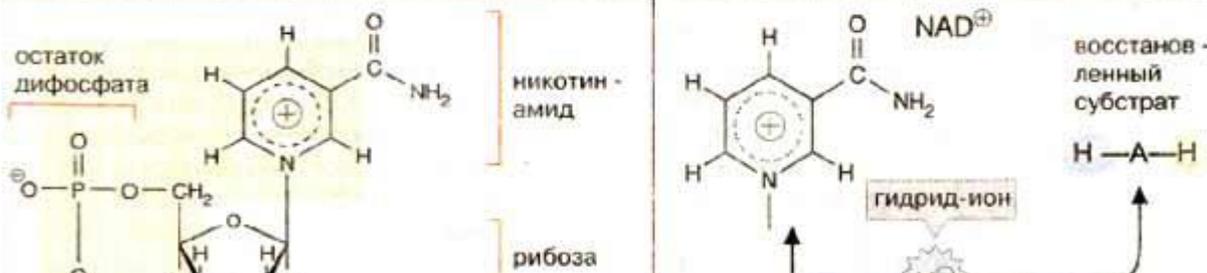
# Поздние биохимические маркеры некроза миокарда

## *Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)*

ЛДГ — цитозольный белок с молекулярной массой 135 кДа, использующийся в клинической практике на протяжении четырех десятилетий. ЛДГ имеет пять изоэнзимов. В сердечной мышце содержится преимущественно изоэнзим ЛДГ-1.



**А. Лактатдегидрогеназа: структура**



При ИМ концентрация ЛДГ начинает превышать нормальный уровень через 14—48 ч после начала симптомов, достигает максимального значения на 3—6-е сутки заболевания и возвращается к норме на 7—14-е сутки болезни

ЛДГ-1 была обнаружена также в эритроцитах, почках, мозге, желудке, повышение концентрации этого белка в крови больных далеко не всегда связано с некрозом миокарда.

Отношение ЛДГ-1/ЛДГ-2, превышающее 0,76, обладает 90% специфичностью при выявлении некроза миокарда

Это соотношение может  
увеличиваться и в случае отсутствия  
ИМ, если у больного имеются  
массивный гемолиз,  
мегалобластическая анемия,  
распространенное повреждение  
скелетных мышц, тяжелое  
заболевание печени

Из-за позднего повышения концентрации ЛДГ в сыворотке крови этот маркер не применяется для ранней диагностики ИМ и суждения об успехе тромболитической терапии, однако ЛДГ длительно использовалась для диагностики ИМ в поздние сроки заболевания.

С 2000 г. ЕКО и Американской  
коллегией кардиологов (АКК)

определение ЛДГ для диагностики  
ИМ не рекомендовано из-за низкой  
тканевой специфичности этого  
маркера

# Поздние биохимические маркеры некроза миокарда

## *Аспаратаминотрансфераза (АсАТ)*

АсАТ несколько десятилетий используется для диагностики ИМ. У больных ИМ уровень АсАТ превышает норму через 8—12 ч после начала боли, достигает максимального значения к 24—36-му часу и возвращается к норме за 3—4 дня.

# Поздние биохимические маркеры некроза миокарда

АсАТ неудобна как для ранней, так и для поздней диагностики ИМ, она используется только в сочетании с более чувствительными и специфичными маркерами. Низкая специфичность в отношении некроза миокарда послужила причиной того, что использование этого маркера, как и ЛДГ, для диагностики ИМ в настоящее время также признано нецелесообразным.

# Поздние биохимические маркеры некроза миокарда

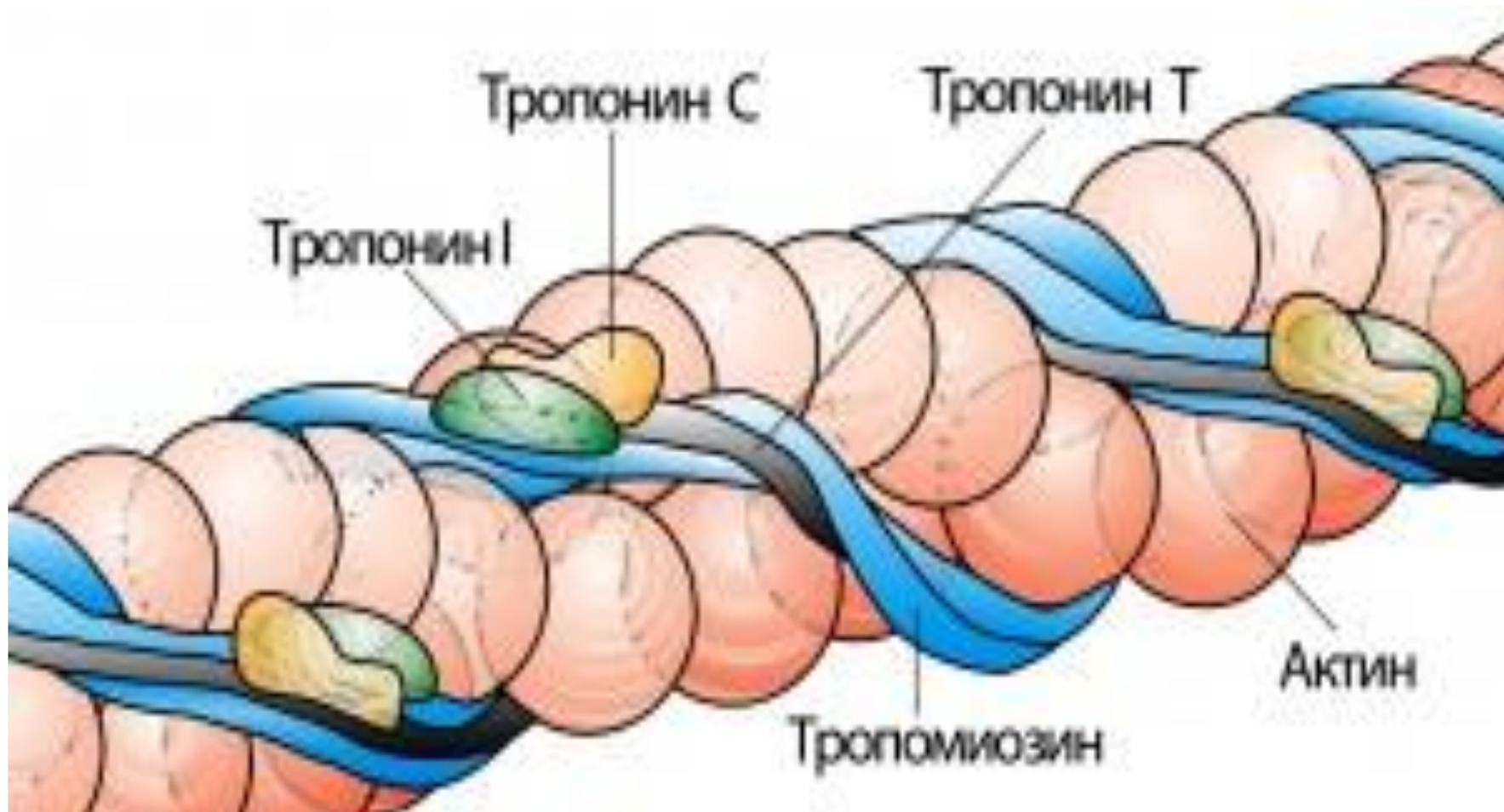
## *Сердечные тропонины I и T*

Тропониновый комплекс, регулирующий процесс мышечного сокращения в кардиомиоцитах, состоит из трех субъединиц: T, I и C. Сердечные тропонины и тропонины скелетных мышц имеют различную аминокислотную последовательность, что позволяет создавать высокоспецифичные диагностикумы для определения концентрации сердечных тропонинов I и T (сТн 7) в сыворотке крови.

# Поздние биохимические маркеры некроза миокарда

Молекулярная масса сТн T составляет 37 кДа, сТн I — 23,8 кДа. Сердечные тропонины при ИМ обычно достигают в крови больных диагностически значимого уровня через 6 ч после начала симптомов, повышенный их уровень сохраняется в дальнейшем в течение 7—14 сут, что делает их удобными для поздней диагностики ИМ. Из-за высокой специфичности и чувствительности определение сердечных тропонинов стало "золотым стандартом" в биохимической диагностике ИМ.

# Тропонин в роли кардиомаркера



# Динамика изменения концентрации кардиомаркеров в крови после наступления инфаркта миокарда

Кардиомаркер	Повышение концентрации маркера в крови с момента наступления инфаркта	Максимальная концентрация маркера в крови с момента наступления инфаркта	время полураспада маркера в организме	Восстановление значения нормального
Тропонин I	3-8 ч	12-96 ч	2 ч	14 дней
Креатинкиназа	3-12 ч	12-24 ч	16 ч	от 3 до 6 дней
Креатинкиназа-МВ	3-12 ч	12-24 ч	12 ч	2-3 дня
Аспартатаминотрансфераза	6-12 ч	18-36 ч	17 ч	от 3 до 6 дней
Лактатдегидро	6-12 ч	от 2 до 6 дней	24 ч	от 7 до 15 дней

# Биохимические маркеры атеросклероза

**Атеросклероз** – это патология, характеризующаяся появлением атерогенных бляшек на внутренней поверхности сосудистой стенки. Одна из основных причин развития такой патологии – нарушение баланса между поступлением холестерина с пищей, его синтезом и выведением из организма.

# Биохимические маркеры атеросклероза

Главное биохимическое проявление атеросклероза — это отложения холестерина в стенках артерий. В 1913 г. Н. Аничков установил, что высокое содержание холестерина в корме кроликов вызывает у них гиперхолестеринемию и атеросклероз. Аничков сформулировал концепцию, согласно которой атеросклероз есть результат гиперхолестеринемии и инфильтрации холестерина из крови в

# Биохимические маркеры атеросклероза

Базовой метаболической  
«предпосылкой» развития  
атеросклероза является

**гиперхолестеролемиа.** (повышенное  
содержание холестерина в крови).

Гиперхолестеролемиа развивается:

1. вследствие избыточного поступления  
ХС, углеводов и жиров;

# Биохимические маркеры атеросклероза

2. генетической предрасположенности, заключающейся в наследственных дефектах структуры рецепторов ЛПНП или апоВ-100, а также в повышенном синтезе или секреции апоВ-100 (в случае семейной комбинированной гиперлипидемии, при которой в крови повышены концентрации и ХС и ТАГ).

# Биохимические маркеры атеросклероза

Важную роль в биохимических механизмах развития атеросклероза играет модифицирование ЛП.

Изменения нормальной структуры липидов и белков в составе ЛПНП делает их чужеродными для организма и поэтому более доступными для захвата фагоцитами.

# Биохимические маркеры атеросклероза

Модифицирование ЛП может происходить по  
нескольким механизмам:

- гликозилирование белков, происходящее при увеличении концентрации глюкозы в крови;
  - перекисная модификация, приводящая к изменениям липидов в липопротеинах и структуры апоВ-100;
- формирование аутоиммунных комплексов ЛП-антитело (изменённые ЛП могут становиться причиной образования аутоантител).

# Биохимические маркеры атеросклероза

Непосредственной биохимической причиной атеросклероза является модификация липопротеинов в зоне воспаления, в основном окислением, гликозилированием, ацетилированием. Например, окисление ЛПНП нарастает при недостаточной активности антиоксидантных систем – гиповитаминозах Е и С, нехватке металлов (железо, селен, медь, цинк), входящих в состав антиоксидантных ферментов каталазы, пероксидазы, супероксиддисмутазы. Гликозилирование белков ЛПНП ускоряется при сахарном диабете или при других хронических гипергликемиях.

# Биохимические маркеры атеросклероза

Модифицированные ЛПНП поглощаются макрофагами. Этот процесс не регулируется количеством поглощенного ХС, как в случае его поступления в клетки через специфические рецепторы, поэтому макрофаги перегружаются ХС и превращаются в «пенистые клетки», которые проникают в субэндотелиальное пространство. Это приводит к формированию липидных пятен или полосок в стенке кровеносных сосудов.

# Биохимические маркеры атеросклероза

При увеличении количества "пенистых клеток" происходит повреждение эндотелия сосудов. В норме клетки эндотелия секретируют простагландин I<sub>2</sub> (простациклин I<sub>2</sub>), который ингибирует агрегацию тромбоцитов. При повреждении клеток эндотелия тромбоциты активируются.

# Биохимические маркеры атеросклероза

Во-первых, они секретируют тромбоксан А<sub>2</sub> (ТХ А<sub>2</sub>, который стимулирует агрегацию тромбоцитов, что может привести к образованию тромба в области атеросклеротической бляшки; во-вторых, тромбоциты начинают продуцировать пептид - тромбоцитарный фактор роста, стимулирующий пролиферацию ГМК. ГМК мигрируют из медиального слоя во внутренний слой артериальной стенки и способствуют таким образом росту бляшки.

# Биохимические маркеры атеросклероза

**Холестерол** - стероид, характерный только для животных организмов. Он синтезируется во многих тканях человека, но основное место синтеза - печень. В печени синтезируется более 50% холестерина, в тонком кишечнике - 15-20%, остальной холестерол синтезируется в коже, коре надпочечников, половых железах. В сутки в организме синтезируется около 1 г холестерина; с пищей поступает 300-500 мг.

# Биохимические маркеры атеросклероза

Печень - основное место синтеза холестерина. Эндогенный холестерол, синтезированный из исходного субстрата ацетил-КоА, и экзогенный, поступивший в составе остаточных ХМ, образуют в печени общий фонд холестерина. В гепатоцитах триацилглицеролы и холестерол упаковываются в ЛПОНП. В их состав входят, кроме того, апопротеин В-100 и фоефолипиды. ЛПОНП сек-ретируются в кровь, где получают от ЛПВП апопротеины Е и С-IIВ крови на ЛПОНП действует ЛП-липаза, которая, как и в ХМ, активируется апоС-II гидролизует жиры до глицерола и жирных кислот.

# Биохимические маркеры атеросклероза

Рецептор ЛПНП - сложный белок, состоящий из 5 доменов и содержащий углеводную часть.

В регуляции синтеза рецепторов ЛПНП участвуют гормоны: инсулин и трийодтиронин (Т3), половые гормоны. Они увеличивают образование рецепторов ЛПНП, а глюкокортикоиды (в основном кортизол) уменьшают. Эффекты инсулина и Т3, вероятно, могут объяснить механизм гиперхолестеролемии и увеличение риска атеросклероза при сахарном диабете или гипотиреозе.

# Биохимические маркеры атеросклероза

ЛПВП выполняют 2 основные функции: они поставляют апопротеины другим ЛП в крови и участвуют в так называемом "обратном транспорте холестерина". ЛПВП синтезируются в печени и в небольшом количестве в тонком кишечнике в виде "незрелых липопротеинов" - предшественников ЛПВП.

# Биохимические маркеры атеросклероза

**Дислиппротеинемии** - нарушения обмена ЛП крови и, соответственно, нарушения обмена липидов, транспортируемых ЛП.

Дислиппротеинемии проявляются чаще всего повышением концентрации либо одного типа ЛП, либо сочетанным увеличением содержания нескольких типов ЛП.

# Биохимические маркеры атеросклероза

Тип I (наследственная недостаточность  
ЛП-липазы)

Дефект структуры ЛП-липазы Дефект  
структуры апоС-П ↑ в крови ХМ и  
ЛПОНП, нет риска атеросклероза,  
гипертриглицеролемиа

# Биохимические маркеры атеросклероза

## Тип II (семейная гиперхолестеролемиа)

Дефект рецепторов ЛПНП или  
мутация гена апоВ-100 ↑  
концентрации ЛПНП,  
гиперхолестеролемиа, ранний  
атеросклероз, ксантоматоз

# Биохимические маркеры атеросклероза

Тип III (семейная комбинированная гиперлипидемия, нарушение удаления остаточных липопротеинов из крови).

Дефект в структуре апоЕ, синтез изоформы апоЕ2, которая не взаимодействует с рецепторами ↑ концентрации остаточных ХМ, ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП

# Биохимические маркеры атеросклероза

Типы IV и V (семейная  
гипертриглицеролемиа) Генетически  
гетерогенная группа заболеваний.

Избыточная продукция ЛПОНП как  
результат гиперинсулинемии ↑  
концентрации ЛПОНП, ЛПНП,  
гипертриглицеролемиа, умеренная  
гиперхолестеролемиа

Атеросклероз, снижение толерантности к  
глюкозе, ксантоматоз

# Биохимические маркеры атеросклероза

В последние годы растет интерес к **гомоцистеину**, как независимому фактору риска атеросклероза. Этот метаболит одновременно оказывает как атерогенное, так и тромбоваскулярное действие, его содержание в сыворотке превышает 10 ммоль/л. Причиной гомоцистеинемии могут являться генетический дефект, вызванный мутацией гена, кодирующего фермент 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазу (МТГФР), а также длительный прием различных лекарственных препаратов, например оральных контрацептивов, циклоспоринов, метатрексата, антиконвульсантов, либо болезни почек

# Биохимические маркеры атеросклероза

## Биохимические основы лечения атеросклероза.

Важным лечебным фактором, снижающим риск развития гиперхолестеролемии и атеросклероза, является гипокалорийная и гипохолестериновая диета. Поступление ХС с пищей не должно превышать 300 мг/сут. К лечебным и профилактическим факторам относят обогащение пищи полиеновыми жирными кислотами, уменьшающими риск тромбообразования и способствующими выведению ХС из организма.

Спасибо за внимание!!!