

# СЪРДЕЧНИ МАРКЕРИ ПРИ ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ

Цветелина Цакова<sup>1</sup>, Мартина Момчилова<sup>1</sup>, Аделина Цакова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Студенти, МК „Йорданка Филаретова“, МУ-София

<sup>2</sup>Началник на отделение по клинична лаборатория, УМБАЛ Александровска, МУ-София

## CARDIAC MARKERS FOR ACUTE CORONARY SYNDROME

Tsvetelina Tsakova<sup>1</sup>, Martina Momchilova<sup>1</sup>, Adelina Tsakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical College “Yordanka Filaretova”, Medical University - Sofia

<sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory, Alexandrovska Hospital, Medical University - Sofia

### РЕЗЮМЕ

Кардиологичните заболявания са най-честата причина за смърт и трайно намаляване качеството на живот сред населението в индустриално развитите страни, като засегнати са над 17 милиона души годишно. Това определя тяхната социална значимост. България не прави изключение – според статистиката между 60 и 70% от смъртността се дължи на сърдечно-съдовата патология, като водещата роля принадлежи на исхемичната болест на сърцето и острия коронарен синдром. В светлината на тази статистика все по-голямо значение добива лабораторната диагностика като ключов елемент за поставянето на адекватна диагноза, терапията, рисковата стратификация и профилактиката при тези пациенти.

Целта на настоящата статия е да засегне проблемите на лабораторната диагностика, свързана с острия коронарен синдром. Базирайки се на библиографския метод на проучване, постигнахме обобщен и синтезиран информационен материал относно най-популярните сърдечни биомаркери и тяхното значение като лабораторни показатели. В този смисъл са засегнати не само традиционните лабораторни методики за тяхното изследване, но и представянето на нови тенденции в лабораторната диагностика на острия коронарен синдром.

Мащабни клинични проучвания доказват възможностите на нови класове биомаркери, които да дадат възможност за диагностика и характеристика на коронарната болест в преднекротичния стадий и съответно да улеснят стратификацията на риска и клинична прогноза.

### ABSTRACT

Cardiac diseases are the most common cause of death and lasting decline in the quality of life among the population in industrially developed countries, with over 17 million people affected annually. This determines their social significance. Bulgaria is no exception - according to statistics, between 60 and 70% of lethal outcomes are due to cardiovascular pathology, mainly because of ischemic heart disease and acute coronary syndrome. In the light of these statistics, laboratory diagnosis is becoming more and more important as a key element in the provision of adequate diagnosis, therapy, risk stratification and prophylaxis in these patients.

The main objective of this article is to address the problems of laboratory diagnostics of acute coronary syndrome. Based on the bibliographic approach, we present summarized and synthesized information material on the most popular cardiac biomarkers and their significance as laboratory metrics. In that sense, not only the traditional laboratory methods, but also the new trends in the laboratory diagnostics of acute coronary syndrome are included.

Large-scale clinical trials have proven the potential of new groups of biomarkers to diagnose and characterize coronary heart disease at the pre-necrotic stage and thus facilitate risk stratification and clinical prognosis. Thanks to these efforts, the clinical application of different combinations of biomarkers for diagnosing acute coronary syndrome at a pre-necrotic stage seems an achievable goal in the near future. New markers and risk stratification schemes are needed to differentiate the groups at highest risk and the patients who would benefit from aggressive therapy.

Благодарение на тези усилия клиничното приложение на комбинациите от биомаркери с реално изтегляне на лабораторната диагноза на ОКС в преднекротичен стадий е една все по-реално изглеждаща цел. Необходими са и нови маркери и схеми за рисковата стратификация, за да може да се диференцират групите с най-висок риск и болните, които биха имали полза от агресивна терапия.

**Ключови думи:** остър коронарен синдром, тропонин, CRP, BNP, СК-МВ, PAPP-A

Кардиологичните заболявания са най-честата причина за смърт и трайно намаляване на качеството на живот сред населението в индустриално развитите страни, като засегнати са над 17 милиона души годишно. Това определя тяхната социална значимост. България не прави изключение – според статистиката между 60 и 70% от смъртността се дължи на сърдечно-съдовата патология като водещата роля принадлежи на исхемичната болест на сърцето и острия коронарен синдром (ОКС).

Острият коронарен синдром представлява състояние на неадекватно снабдяване на миокарда с кислород и необходимите за функционирането му хранителни вещества вследствие на настъпило нарушение в кръвоснабдяването на региона на коронарна артерия. Остро настъпилата редукция на коронарния кръвоток обичайно е следствие на ерозия или руптура на нестабилна атеросклеротична плака, върху която се формира тромб. Резултатът е миокардно увреждане (до некроза) на участъка, изхранван от съответния коронарен съд (12).

Патогенезата на острия коронарен синдром е комплексна. Тя обхваща редица патологични процеси, като в основата му е формирането и развитието на атеросклеротични промени на коронарните съдове – основните изхранващи сърцето артерии. Ролята на клиничната лаборатория е безспорна по отношение на коронарната патология във всички етапи – сърдечните маркери са в основата на диагностиката, терапията, рисковата стратификация и профилактиката при тези пациенти.

По отношение на коронарната болест и специално на ОКС, по-често прилаганите биомаркери - главно маркери за некроза (сърдечно-специфични тропонини, СК-МВ, миоглобин и др.), регистрират финала на болестния процес. Масажни клинични проучвания доказват възмож-

**Keywords:** acute coronary syndrome, Troponin, CRP, BNP, CK-MB, PAPP-A

ностите на нови класове биомаркери, които да дадат възможност за диагностика и характеристика на коронарната болест в преднекротичния стадий и съответно да улеснят стратификацията на риска и клинична прогноза (6). Благодарение на тези усилия, клиничното приложение на комбинациите от биомаркери с реално изтегляне на лабораторната диагноза на ОКС в преднекротичен стадий, е една все по-реално изглеждаща цел. Необходими са и нови маркери и схеми за рисковата стратификация, за да може, от една страна, да се диференцират групите с най-висок риск и болните, които биха имали полза от агресивна медикаментозна и интервенционална терапия. Тези ранни маркери могат да бъдат отнесени към няколко основни класа:

- Маркери, показващи възпаление и инфилтрация на атеросклеротичната плака - С-реактивен протеин, миелопероксидаза, тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF- $\alpha$ ), интерлевкин 6 (IL-6), серумен амилоид.
- Маркери, показващи нестабилност на плаката - асоцииран с бременността плазмен белтък А(PAPP-A), плацентарен растежен фактор (PIGF), матриксни металопротеинази (MMPs)-2,9.
- Маркери, показващи активация на тромбоцитите - серумен CD40 лиганд (sCD40L), серумен холин.
- Маркери за миокардна исхемия- исхемично модифициран албумин, серумен холин, свободни мастни киселини.
- Маркери за миокардна дисфункция и хемодинамичен стрес – натрий-уретични пептиди, адреномедулин, копептин, галектин-3 (4).

Възпалението е в основата на атеросклерозните промени. Един от най-прилаганите маркери, показващи възпаление е С-реактивен про-

теин (CRP) - ранен острофазов маркер, който се произвежда в черния дроб. Според най-новите проучвания той се произвежда и в адипоцитите, както и локално в атеросклеротичните плаки, особено в гладко-мускулните клетки и макрофагите, като играе директна роля в патофизиологията на атеросклерозата (9). CRP допринася за плаковата нестабилност и има отношение към развитието на ендотелна дисфункция. Освен ролята му в атерогенезата, той е маркер за възпалителен отговор към исхемията и клетъчната некроза и се използва при оценката на ОКС. При пациенти с прясна миокардна некроза нивото му се повишава бързо, двукратно на всеки 8 часа с пик на 2-4 ден от началото на изява на симптоматиката, впоследствие се понижава бавно и достига изходни стойности след 2-4 седмици. Определено внимание се отделя на CRP като рисков и стратификационен показател. Американската асоциация за сърдечни заболявания е определила рисковите групи както следва:

- Нисък риск: < 1 mg/L
- Умерен риск: 1-3 mg/L
- Висок риск: > 3 mg/L

Препоръчва се извършване на поне две изследвания с определяне на средна стойност, като повторното изследване е през 2 седмици (1, 2).

От особена полза в диагностиката на ОКС е лабораторното изследване на плазмен, асоцииран с бременността протеин А (PAPP-A) като ключов маркер за нестабилност на плаката. PAPP-A представлява гликопротеин, който се отделя от различни клетки в организма – фибробласти, гладкомускулни клетки, полови жлези като обичайно се синтезира в големи количества при бременност и се определя в рамките на скрининга за синдром на Даун. При проучването на функциите на PAPP-A е установено, че той се експресира в клетките на атеросклеротичните плаки и екстрацелуларния матрикс на ерозирали и руптурирали плаки, където изпълнява ролята на активатор на инсулино-подобният растежен фактор (IGF). IGF е проатерогенен фактор - нарушава стабилитета на плаките като изтънява фиброзната им шапка. Определянето на PAPP-A се оказва ценно за откриване на ОКС при пациенти без повишени концентрации на биомаркери на некроза като cTnI и cTnT. Установено е също, че циркулиращият при пациенти с ОКС PAPP-A се различава от този, изолиран при бременни.

За постигане на надеждни резултати от особено значение е материалът за изследване – пробата, подходяща за анализ е единствено серум. Високомолекулните хепарини взаимодействат с

PAPP-A и могат да попречат на свързването на антителата със епитопите в молекулата му. ЕДТА също не е подходящ антикоагулант - PAPP-A съдържа в структурата си 16 атома цинк – тяхното свързване от ЕДТА може да доведе до конформационни промени в структурата на PAPP-A и невъзможност за свързване с епитопите, необходими за провеждане на изследването (електро-хемилюминисцентен или хемилюминисцентен имунохимичен анализ) (10).

Ключово значение за диагностиката на ОКС имат маркерите за некроза. Тяхната роля е основно в четири направления: потвърждаване на диагнозата; проследяване на реперфузионната терапия и нейната ефективност; оценка размера на инфаркта; оценка на риска. Главни представители на тази група маркери са тропонините. Те представляват регулаторни структурни протеини, локализирани в тънките филаменти на напречно-набраздените мускули, където регулират калций-медираната мускулна контракция. Представляват белтъчен комплекс, изграден от 3 субединици:

- Тропонин С – калций-свързващ белтък с 4 свързващи места за калций, които се заемат по време на мускулна контракция.
- Тропонин I – инхибира активността на акто-миозиновата АТФ-аза, като предотвратява мускулна контракция при липса или ниска калциева концентрация.
- Тропонин Т – тропомиозин-свързващ белтък - свързва тропониновия комплекс към веригата на тропомиозина.

Определянето им се извършва със сандвичев имунохимичен анализ с различна детекция. Тестовете за определяне на тропонин бяха усъвършенствани – в момента е актуална IV генерация тестове за определяне на тропонин Т. От 2009 година се използва и най-новата разработка за неговия анализ – високочувствителният анализ - hs cTnT . Той е с 5 пъти по-висока аналитична чувствителност в сравнение с класическата IV генерация. Това позволява определяне на много по-ниски нива с оглед откриване на ранно повишаване на нивото на тропонина над 3 ng/l, което с класическия тропонин не е възможно. Освен класическите тестове има създадени и т.нар. бързи тестове (point of care), които са на имуноензимен и имунохроматографски принцип.

Тропонините са сравнително ранен маркер за миокардно увреждане – започват да се покачват след 4-6 час след началото на гръдната болка, достигат максимум между 18-24 час и се задържат повишени около 4-7 (за Тп I) и 10-14 дни

(за ТпТ). Степента на повишение се определя от размера, локализацията на некрозата и кръвния поток. Тропонините имат висока диагностична чувствителност и специфичност. Въпреки това са възможни и други причини, водещи до покачване на стойностите им:

- Приложение на симпатикомиметици – кокаин, катехоламини
- Белодробен тромбемболизъм, тежка белодробна хипертония
- Персистираща тахикардия, брадикардия или сърдечен блок
- Екстремни упражнения за издръжливост
- Миокардит, бактериален ендокардит, сепсис
- Хипотиреозидизъм
- Сърдечна травма – вкл. контузия, дефибрилация, сърдечна хирургия и др.
- Метаболитни токсични причини – бъбречна недостатъчност, септичен шок
- Застойна сърдечна недостатъчност - остра и хронична
- Изгаряния, особено ако засягат > 25 на сто от повърхността на тялото
- Инфилтративни заболявания – амилоидоза, хемокроматоза, саркоидоза, склеродермия
- Лекарствена токсичност или токсини (т.е. адриамицин, 5-fluorouracil, херцептин, змийска отрова)

За да се подобри диагностичната надеждност се препоръчва изследването да не е еднократно, а серийно. Това позволява изчисляване на промяната между две проби, известна като стойност «делта». Ако тя е малка, се счита за продукт на аналитична или биологична вариация, докато по-големите промени отразяват продължаващото изтичане на тропонин от увредените клетки (7).

Доскоро като подходящ интервал за вземането на втората проба бе посочван третият час от постъпването. С въвеждането на високочувствителните тропонини има възможност времето за получаване на втората стойност да бъде съкратено значително – на 1 час.

Тропонинът като важен фактор, отразяващ наличието на миокардна некроза, стратифицира и риска от смърт и повторен инфаркт, като в това отношение ролята му е детайлно проучена. Все пак тропонинът винаги трябва да се разглежда в контекста на клиничната картина и не като самостоятелен диагностичен и прогностичен маркер. Комбинацията от тропонин и ЕКГ е най-до-

брата комбинация от маркери на риска, достъпна още в първите 6 часа.

Друг често използван маркер от тази група е изоензим МВ на креатинкиназата (СК-МВ). При пациенти с ОКС този показател има характерна динамика - повишава се след 4-6-ия час, достига максимум на 12-24-ия час и се нормализира след 24-48 часа. След налагането на сърдечния тропонин като златен стандарт за миокардна некроза неговото определяне придоби малко по-различно диагностично значение – главно при съмнение за реинфаркт (11). Тъй като тропонините показват по-дълго време повишени нива, то те не са подходящи, докато СК-МВ се нормализира бързо и при повторен инцидент показва отново покачващи се стойности. Трябва да се има предвид, че определянето на активност не се препоръчва поради това, че имуноинхибиционния метод не е достатъчно чувствителен да измери ниските концентрации на СК-МВ. Друг недостатък на СК –МВ е фактът, че обичайно дори здравите лица имат измерими нива на този ензим в кръвта, дължащи се на мускулно-скелетния метаболизъм. Затова за диагностични цели освобождаването на СК-МВ трябва значително да надвишава базалните му нива (над 5 пъти), което понижава неговата диагностична чувствителност в сравнение с тропонините, чието базално ниво на практика е нула (5).

Последната важна група маркери, имащи отношение към ОКС, е групата на натрий-уретичните пептиди. Те представляват антагонисти на ренин-ангиотензин-алдостероновата система - имат вазодилатиращ ефект, усилват натрийурезата и потискат секрецията на алдостерон като участват пряко в регулацията на течностите, натриевия баланс и кръвното налягане; инхибират съдовото и сърдечното ремоделиране, на ниво нервна система потискат симпатиковата активност, инхибират жаждата и апетитът за прием на сол. Основните представители са ANP, BNP и CNP, като основен интерес представлява BNP. Той се синтезира като голяма молекула - pre-pro-BNP, но много бързо се разцепва на хидрофобен сигнален пептид и pro-BNP (8).

Pro-BNP се разделя ензимно под влияние на протеолитичния ензим фурин на още 2 части – активен хормон BNP, представляващ C-терминалния край на pro-BNP и N-терминалния край-т.нар. NT- pro-BNP. Полуживотът на BNP е около 20-25 минути, а на NT- pro-BNP – до 90 минути.

В циркулация натрийуретичните пептиди не се свързват с плазмени протеини и са изцяло свободна фракция. И двата показателя показват

ясна възрастова и полова зависимост – след 60 годишна възраст при жените има отчетливо по-високи нива. Влияние оказва и състоянието на бъбречната функция – при пациенти с бъбречни нарушения нивата се оказват по-високи. От своя страна затлъстяването е фактор, който понижава стойностите на двата пептида, като се смята, че адипоцитите разполагат с повече С-рецептори, влияещи на очистването им. И двата показателя показват много висока биологична вариация - до 50 % и не се препоръчва използването им като скринингови показатели. Изследванията на натрийуретичните пептиди и интересите на търговските фирми, разработващи китове за изследването им, са насочени и към активните им части – BNP, и към неактивните им фрагменти - NT-pro-BNP поради тяхната стабилност и по-дълъг полуживот (3).

Интерес представлява докладвано изследване на един от големите авторитети по отношение на натрийуретичните пептиди - Prof. Dr. Antoni Bayés-Genís, изнесено на последният 22-и IFCC - EFLM Европейски конгрес по клинична химия и лабораторна медицина “EuroMedLab Athens 2017, според което NT-proBNP е подходящ за диагностика, мониторинг и стратификация на риска, докато BNP е подходящ главно за диагностика, но не за мониторинг и стратификация.

Методът за определяне на NT- pro-BNP е имунохимичен анализ, най-често с електрохемилюминисцентен или луминисцентен завършек. За определянето на BNP също най-често се използва сандвичев тип имунохимичен анализ с директна хемилюминисценция като при него има изискване към материала за изследване – подходящ материал е единствено ЕДТА плазма.

Несъмнено сърдечните маркери играят ключова роля в процеса на диагностика и терапия на ОКС. Пълният потенциал и клинично значение на редица показатели все още не е напълно изяснен, което е причина за високия научно-изследователски интерес към тях. В този смисъл, пред клиничната лаборатория стои една важна цел - не само да осигури надежден резултат, но и да заеме водеща роля в превенцията и ранното диагностициране на сърдечно- съдовите заболявания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Е. Трендафилова Стратификация на риска при остър коронарен синдром сп. Българска кардиология, брой 1/2009 г; 34-39

2. Жанета Георгиева Сърдечно-съдови биомаркери изд. Арабилис, 2012г.
3. И. Паскалева Нови биохимични маркери при оценка на острия коронарен синдром сп. Българска кардиология, брой 1/2009 г; 40-47
4. Allan S. Jaffe, Luciano Babuin, Fred S Apple, Biomarkers in Acute Cardiac Disease The Present and the Future. Journal of the American College of Cardiology Vol. 48, No. 1, 2006
5. Apple FS, Murakami MM. Cardiac troponin and creatine kinase MB monitoring during in-hospital myocardial reinfarction. Clin Chem 2005; 51:460 –3.
6. Apple FS, Wu AH, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate J, et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. Clin Chem 2005;51:810 –24.
7. Collinson. PO Troponin T or troponin I or CK-MB (or none?). Eur Heart J. 1998 Nov;19 Suppl N:N16-24.
8. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. Lancet 2003;362:316 –22.
9. Edward T.H. Yeh, James T. Willerson Coming of Age of C-Reactive Protein Using Inflammation Markers in Cardiology Circulation. 2003;107:370-371
10. Heeschen C, Cimmeler S, HammCW, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2005;45:229–37.
11. James L. Januzzi Jr Cardiac Biomarkers in Clinical Practice. Jones at Bartlett Publishers Sudbury, MA, 2011
12. Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes: moving toward a multimarker strategy. Circulation 2003.

Адрес за кореспонденция:

Цветелина Цакова

Студент, МК „Йорданка Филаретова“. София,  
жк. Лагера, ул. Драгшан 5

0878445856. tsvetelinatsakova@gmail.com