

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА**

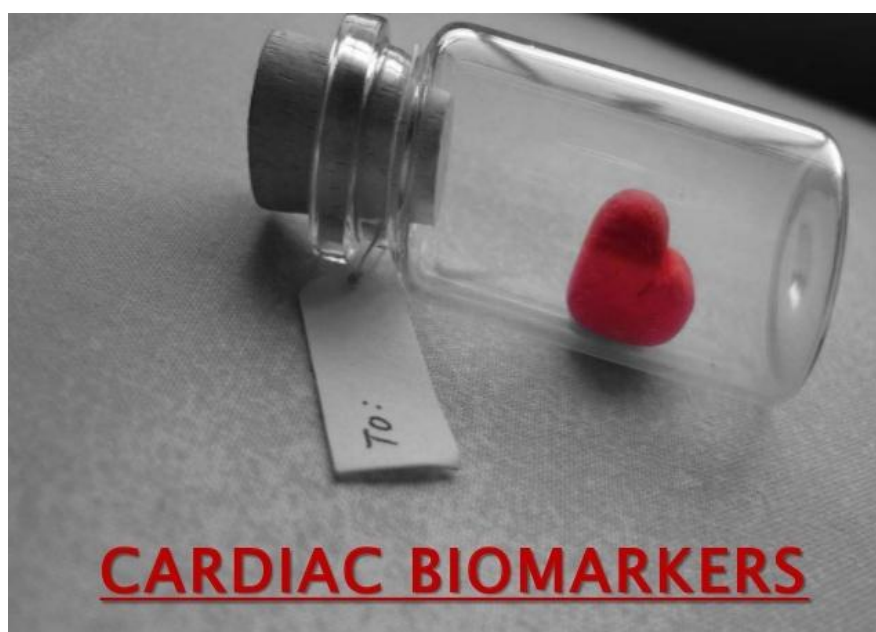
Ю.И. Ярец

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ КРОВИ

Часть II

**Клинико-диагностическое значение определения
специфических белков**

Практическое пособие для врачей



Гомель, ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2015

Автор:

Ю.И. Ярец, врач лабораторной диагностики (заведующий) клинко-диагностической лаборатории ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», кандидат медицинских наук, доцент

Рецензенты:

А.И. Грицук, заведующий кафедрой биологической химии УО «Гомельский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор

В.В. Лелевич, заведующий кафедрой биологической химии УО «Гродненский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор.

Ярец Ю.И.

Специфические белки: практическое пособие для врачей: в 2 частях. – Часть II. Клинико-диагностическое значение определения специфических белков / Ю.И. Ярец. – Гомель, 2015. – 47 с.

В части II пособия приведено клинико-диагностическое значение определения специфических белков при некоторых патологических состояниях – реакции острой фазы воспаления, патологии сердечно-сосудистой системы, патологии обмена железа. Пособие предназначено для врачей лабораторной диагностики, врачей различных клинических дисциплин.

Рекомендовано к изданию на заседании Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» протокол № ___ от ___ 11.2015г.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	4
4. Белки острой фазы воспаления	5
4.1 Роль БОФ в диагностике РОФ и оценке ее течения	8
4.2 Общие функции БОФ	9
4.3. Клинико-диагностическое значение определения основных белков острой фазы воспаления	11
4.3.1 Клиническое значение С-реактивного белка как маркера воспаления	12
4.3.1.1 Изменение СРБ при воспалительных заболеваниях	13
4.3.1.2 Изменение СРБ при инфекциях	14
4.3.1.3 Изменение СРБ при повреждении тканей или некрозе	16
4.3.2 Клиническое значение определения сывороточного амилоида А	18
4.3.3 Клиническое значение определения ААТ	19
5. Белки-маркеры патологии сердечно-сосудистой системы	19
5.1 Основа клинических доказательств	20
5.2 Потенциальная совокупная ценность СРБ в оценке глобального риска	23
5.3 Аналитические характеристики методов исследования СРБ	25
5.4 Применение метода измерения hs-СРБ	25
5.5 Острые коронарные синдромы	27
5.5.1 Роль миокардиальных маркеров в диагностике ОИМ	27
6. Использование определения специфически белков для диагностики патологий обмена железа	34
6.1 Трансферрин	34
6.2 Ферритин	37
6.3 Растворимый рецептор трансферрина	38
Приложение 1: Краткая характеристика и референтные значения белков	41
Список использованной литературы	47

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

РОФ – реакция острой фазы воспаления

БОФ – белки острой фазы воспаления

IL – интерлейкин

TNF- α – фактор некроза опухоли α

СРБ – С-реактивный белок

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

САА – сывороточный амилоид А

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ААТ – альфа-1 антитрипсин

hs-СРБ – ультрачувствительный С-реактивный белок

CAD – coronary artery diseases – заболевания коронарных артерий

CVD – cardiovascular diseases – сердечно-сосудистые болезни

ОКС – острый коронарный синдром

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

КК – креатинкиназа

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки

4. Белки острой фазы воспаления

Наиболее широко определение специфических белков в клинической практике применяется для диагностики и оценки повреждений тканей организма человека.

Повреждение ткани вызывает биологический ответ в виде воспалительной реакции. Воспаление представляет собой защитную реакцию сосудистой соединительной ткани и неспецифичный ответ на различные повреждающие стимулы, типа бактериальных инфекций, вирусов или паразитов, токсинов, высоких температур, травмы и т. д. Воспаление проявляется рядом местных и системных клинических, биохимических и клеточных изменений, называемых все вместе как «реакция острой фазы» (РОФ).

На течение воспалительной реакции оказывают влияние многие органы и ткани, главным образом с помощью промежуточных метаболитов. Основным из этих органов выступает печень. С началом воспалительного процесса любого характера и локализации в печени изменяется скорость синтеза, а следовательно, и состав, и количество определенных видов белков в крови. Некоторые белки вырабатываются и другими типами клеток, включая моноциты, эндотелиальные клетки, фибробласты и адипоциты. В целом белки, синтез которых неспецифически увеличивается в ответ на патологические процессы разного характера (воспаление, повреждение, злокачественные новообразования, а также при беременности), называются «белками (реактантами) острой фазы воспаления» (БОФ).

Изменения в уровнях концентраций БОФ сыворотки вызваны активацией клеток воспаления, которые выделяют различные типы медиаторов, протеаз, брадикинин, гистамин, простагландины, лейкотриены, а также реактивные разновидности кислорода – закись азота, цитокины и факторы роста (рисунок 3). Действие медиаторов также проявляется различными местными признаками воспаления, которые включают в себя красноту, отек, боль, повышение местной температуры. Защитная роль РОФ проявляется в виде ограничения повреждения ткани, нейтрализации и устранения воспалительного

агента и запуска механизмов восстановления нормальных функций организма.

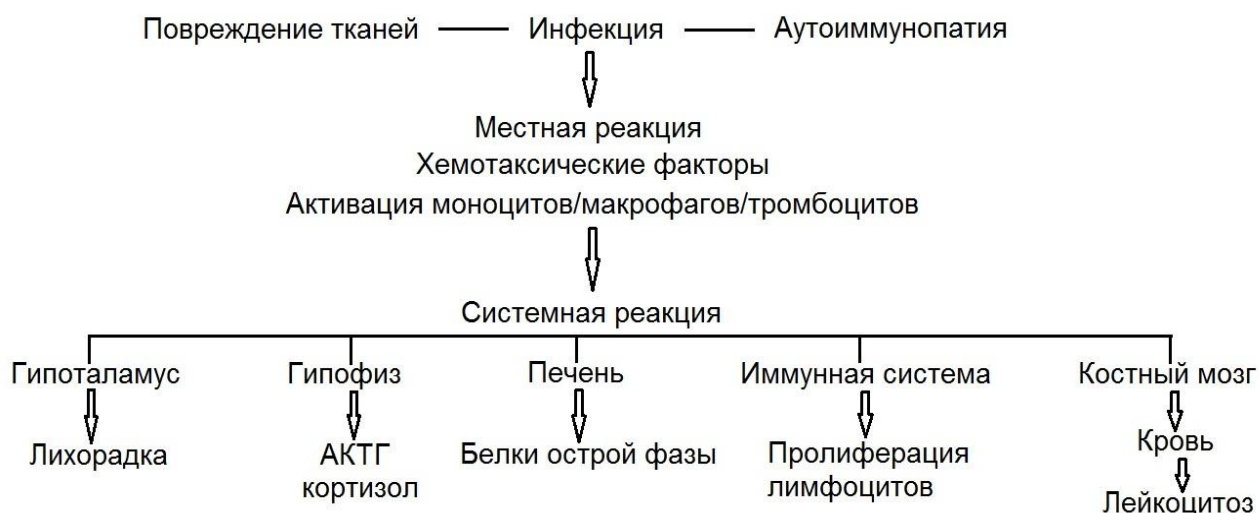


Рисунок 3 – Изменения, происходящие в результате РОФ

Важные этапы РОФ включают:

- мобилизацию воспалительных клеток (особенно нейтрофилов) и стимуляцию лихорадки, необходимой для инициирования интегрирования клеточных функций воспаления;
- усиление кровотока, расширение сосудов и сосудистой проницаемости;
- лейкоцитоз с активацией В- и Т-клеток и выработку антител;
- миграцию в очаг воспаления фагоцитарных клеток и активацию фибробластов;
- выделение специфических гормонов для противорегулирующих эффектов и мобилизации энергии.
- изменение выработки печенью определенных БОФ, которые обеспечивают увеличенную поставку в ткани медиаторов и ингибиторов воспаления.

Изменения при РОФ происходят при участии цитокинов, типа, выделяемых преимущественно макрофагами, а также фибробластами, эндотелиальными и эпителиальными клетками. Из более чем 20 различных цитокинов интерлейкин 1 (IL-1), интерлейкин 6 (IL-6) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) особенно важны в запуске РОФ. В ответ на выделение в воспаленных тканях цитокинов активируется синтез БОФ в печени (рисунок 4) и, по-

добно температуре тела и числу лейкоцитов, они повышаются в течение острого воспалительного процесса.

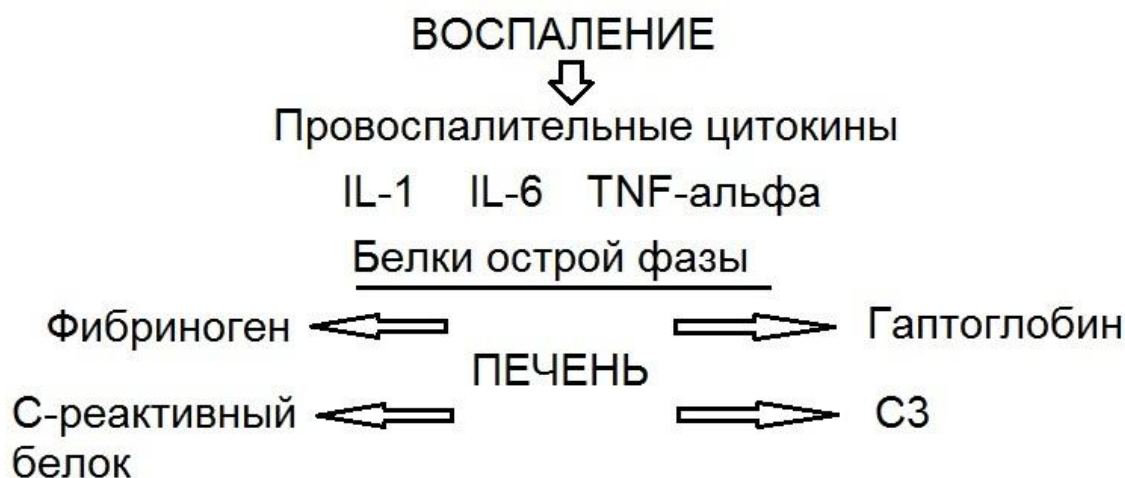


Рисунок 4 – Воспаление и выработка БОФ и цитокинов печенью

Белки острой фазы могут быть подразделены на два типа в зависимости от реактивных элементов цитокинов. Синтез таких БОФ как СРБ, α 1-кислый гликопротеин достигает максимума при синергистическом действии IL-1 и IL-6. Синтез БОФ – гаптоглобина, α 2-макроглобулина и фибриногена, стимулируется только IL-6 и может быть подавлен IL-1. Также показано, что IL-6 и TNF подавляют синтез альбумина. Однако синергистический и антагонистический эффекты всех различных цитокинов, действующих на различных уровнях концентрации, в действительности довольно сложны и выражаются в специфическом сочетании концентраций БОФ в определенной клинической ситуации.

Необходимо учитывать, что реакция острой фазы (и воспаление) является динамическим гомеостатическим процессом, который вовлекает все главные системы организма, в дополнение к иммунной, сердечно-сосудистой и центральной нервной системе. Обычно РОФ длится только несколько дней, но в случаях хронического или рекуррентного воспаления продолжение некоторых аспектов воспалительного ответа может внести вклад в дальнейшее повреждение ткани, которое сопровождает болезнь, и вызывать дальнейшие осложнения, например, сердечно-сосудистые болезни.

4.1 Роль БОФ в диагностике РОФ и оценке ее течения

К БОФ относят белки, концентрация которых повышается на 25% или более за первые 7 дней после воспаления. Особенность большинства белков острой фазы – неспецифичность повышения их уровня в плазме крови по отношению к первопричине воспаления и высокая корреляция их концентрации в плазме крови с тяжестью заболевания и его стадией. Благодаря этому БОФ используются в клинической практике в качестве маркеров воспаления и повреждения, а также для мониторинга течения заболеваний и контроля эффективности лечения. Однако дифференциально-диагностическая значимость этих тестов в силу их неспецифичности ограничена.

В зависимости от степени увеличения уровня БОФ в плазме крови при РОФ их делят на 5 групп:

1. Первая группа — «главные» БОФ, к которым относятся С-реактивный белок и сывороточный амилоид А. Концентрации этих белков в сыворотке крови здорового человека меньше 0,005 г/л, но при повреждениях они увеличиваются быстро (в первые 6–8 ч) и значительно (в 10–100 раз и более).
2. Вторая группа – белки, концентрации которых в сыворотке крови увеличиваются медленнее (через 24–48 часов) и существенно (в 2–4 раза). К таким белкам относятся α 1-кислый гликопротеин (орозомукоид), α 1-антитрипсин, α 1-антихимотрипсин, гаптоглобин и фибриноген.
3. Третья группа – белки, концентрации которых в сыворотке крови возрастают через 48–72 часа и незначительно (в 1,5 раза). К данной группе относятся церулоплазмин, ферритин, С3 и С4 компоненты комплемента, α 2-антиплазмин. В ряде клинических ситуаций уровни этих белков могут не превышать пределов референтных величин.
4. Четвертая группа – «негативные» (отрицательные) реактанты острой фазы воспаления. Их уровень в сыворотке крови может снижаться на 30–60%. Наиболее диагностически значимые из них – альбумин, трансферрин и преальбумин, тироксин-связывающий глобулин. Уменьшение кон-

центрации негативных БОФ может быть вызвано как снижением их синтеза, так и увеличением их потребления либо изменением их распределения в организме.

5. Пятая группа – так называемые нейтральные реактанты острой фазы, концентрации которых в сыворотке крови остаются в пределах нормы. Однако эти белки принимают участие в реакциях острой фазы воспаления. Данная группа объединяет α 2-макроглобулин, гемопексин и иммуноглобулины.

Классификация БОФ представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Белки острой фазы воспаления

Увеличение более чем в 1,5 раза	Увеличение более чем в 2 – 4 раза	Увеличение более чем в 10 – 100 раз	Уменьшение	Отсутствие выраженных изменений
Медленный ответ	Умеренный ответ	Быстрый ответ		
Антитромбин III	Альфа1-антитрипсин	C-реактивный белок	Альбумин	a-2-макроглобулин
C3, C4	Альфа1-кислый гликопротеин	Сывороточный амилоид А	Трансферрин	Гемопексин
Церулоплазмин	Альфа1-антихимотрипсин		Преальбумин	Иммуноглобулины
Альфа2-антиплазмин	Гаптоглобин		Тироксин-связывающий глобулин	
	Фибриноген			

4.2 Общие функции БОФ

Белки острой фазы воспаления выполняют следующие основные функции:

- Усиление опсонизации и активации комплемента. Увеличение концентрации в плазме активированных компонентов каскада комплемента приводит

к местному накоплению нейтрофилов, макрофагов и белков плазмы.

- Антипротеолитическая активность и удаление свободных радикалов кислорода. Ингибиторы протеиназы (α 1-антитрипсин) нейтрализуют лизосомальные протеазы, высвобожденные после проникновения активированных нейтрофилов и макрофагов, таким образом управляя деятельностью каскада провоспалительных ферментов. Увеличенные уровни в плазме некоторых металл-связывающих белков (трансферрин) помогают предотвратить потерю железа при инфекции и повреждениях, также минимизируя уровень железа гема, доступного для захвата бактериями и действуя как мусорщики в отношении потенциально вредных свободных радикалов кислорода (церулоплазмин).
- Непосредственная нейтрализация инфекционных агентов, выведение остатков чужеродных и собственных клеток хозяина, минимизация степени местного повреждения ткани и участие в восстановлении поврежденной ткани.
- Участие в заживлении ран (фибриноген, белки свертывания крови).

Изменения БОФ происходят при многих патологических процессах – от бактериальной инфекции до аутоиммунного воспаления, но не являются специфичными для какого-то одного состояния. Однако мониторинг изменений БОФ клинически полезен и часто служит более чувствительным индикатором активности болезни, чем скорость оседания эритроцитов (СОЭ), вязкость или подсчет лейкоцитов.

Существуют следующие требования для определения БОФ как хороших маркеров воспаления:

- специфичность для воспалительного процесса при отсутствии влияния других интерферирующих факторов;
- большая амплитуда вариации;
- быстрая кинетика – быстрое повышение в ответ на воспалительный стимул и короткий полупериод жизни;
- значительное повышение при хроническом воспалении;

- точное определение на клинических лабораторных анализаторах, возможность экстренного анализа с коротким временем оборота теста;
- малый объем пробы, необходимый для анализа.

Большинство БОФ с повышенными концентрациями в сыворотке или плазме имеют функции, связанные с ограничением негативных эффектов стимулов острой фазы или репаративным процессом. Они включают подавление отрицательного эффекта ферментов, высвобожденных нейтрофилами, выведение свободных радикалов кислорода, увеличение некоторых транспортных белков и увеличение синтеза и активности каскадных белков, типа факторов комплемента и коагуляции.

Как уже указывалось выше, основные БОФ у людей – С-реактивный белок и сывороточный амилоид А. Взаимодействие этих белков с другими хорошо определенными системами защиты, степень и скорость их индукции после стимула острой фазы, вместе с их короткими полупериодами жизни позволяют предполагать особенно важную роль этих белков в раннем установлении защиты организма.

4.3. Клинико-диагностическое значение определения основных белков острой фазы воспаления

Измерение БОФ важно клинически для обнаружения и контроля лечения пациентов с инфекциями, травмой, ожогами, иммунокомплексными и аутоиммунными болезнями и злокачественными заболеваниями. Не будучи специфичным ни для одного определенного патологического процесса, измерение БОФ является очень чувствительным и наиболее полезным исследованием, когда интерпретируется в определенном клиническом контексте.

Для диагностики РОФ используют следующие показатели:

- увеличение содержания СРБ более чем на 1000%;
- повышение компонентов системы комплемента (С3, С4) на 50%;
- изменение содержания лейкоцитов и зрелых и незрелых нейтрофилов;
- ускорение СОЭ.

Наиболее важными показателями, используемыми для подтверждения воспалительного процесса:

- повышение содержания фибриногена на 200 – 400% с одновременным ускорением СОЭ;
- увеличение содержания α 1-антитрипсина до 400%;
- повышение гаптоглобина до 400%;
- увеличение содержания ферритина 50%;
- повышение орозоумукоида;
- повышение содержания церулоплазмина.

К другим изменениям, характерным для РОФ, относят уменьшение уровня альбумина, преальбумина, трансферрина.

Изменения БОФ наблюдаются по типичному образцу с ранним, высоким увеличением САА и СРБ в первые 6 часов, с изменениями других БОФ в последующие 2-5 дней. Скорость увеличения, постепенного возрастания и скорость снижения концентрации в плазме различных БОФ значительно варьируют. В фазе выздоровления САА и СРБ уменьшаются быстро, в то время как другие белки и иммуноглобулины продолжают увеличиваться. Наконец, концентрации САА и СРБ нормализуются, тогда как другие БОФ остаются повышенными или медленно уменьшаются.

4.3.1 Клиническое значение С-реактивного белка как маркера воспаления

СРБ является наиболее чувствительным из БОФ, и его концентрация быстро повышается при воспалении. Тогда как концентрации большинства БОФ редко повышаются более 4 раз, уровни СРБ возрастают во много сотен раз. Повышение и выведение СРБ происходят экспоненциально, при полупериоде жизни в пределах 72 часов. Если восстановление ткани происходит нормально, пик уровня наблюдается на второй послеоперационный день и возвращается в пределы нормы на 4-6 день. Постоянное повышение СРБ указывает на продолжение патологического процесса или наличие осложнений.

Повышение СРБ не является диагностическим ни для какого определенного заболевания, поскольку происходит при всех болезнях, сопровождаемых повреждением ткани и воспалением. Однако в связи с его чрезвычайной чувствительностью СРБ может применяться для скрининга внешне здоровых лиц, например, доноров крови или амбулаторных больных на предмет наличия заболевания. Поэтому СРБ имеет некоторое преимущество перед обычно применяемыми измерениями СОЭ, поскольку его исследование более чувствительно, повышение происходит более быстро и уровни возвращаются к норме при выздоровлении также быстрее. Этот тест служит важным дополнением к клинической оценке и очень чувствительным показателем текущего воспаления.

Определение содержания СРБ является наиболее полезным при следующих клинических ситуациях:

- скрининг воспалительных и инфекционных болезней;
- оценка степени повреждения ткани и активности болезни;
- мониторинг реакции на противовоспалительную терапию и лечение антибиотиками;
- обнаружение интеркуррентных болезней у пациентов с нарушением иммунной системы;
- дифференциальный диагноз – бактериальная или вирусная инфекция;
- болезнь Крона, язвенный колит;
- ревматоидный артрит, системная красная волчанка;
- предсказания риска сердечно-сосудистого заболевания (высокочувствительное исследование СРБ – см. раздел 5, часть II);
- при дифференциации между инфекцией и отторжением трансплантатов костного мозга;
- точка опоры при интерпретации вариации других белков острой фазы.

4.3.1.1 Изменение СРБ при воспалительных заболеваниях

При любом воспалении уровень СРБ начинает повышаться значитель-

но раньше (через 4–6 часов), чем происходит ускорение СОЭ, а когда СРБ исчезает, СОЭ возвращается к норме. СРБ чувствительный к терапии глюкокортикоидами и нестероидными противовоспалительными препаратами, его уровень быстро нормализуется после начала терапии. На содержание СРБ, в отличие от СОЭ, не влияет присутствие у пациента анемии и других патологий крови. Хотя повышенное значение СРБ не является специфичным ни для какого определенного состояния, это исследование иногда полезно при дифференциации двух болезней со сходными клиническими проявлениями или как индикатор присутствия осложнений, например, пиелонефрит обычно сочетается с повышенным СРБ, в то время как цистит не сочетается.

СРБ используется как чувствительный индикатор активности ревматических болезней (ревматоидный артрит, ревматическая лихорадка), серонегативного артрита (синдром Рейтера), васкулитов (аллергические васкулиты). Определение СРБ является также информативным при мониторинге ревматических болезней и оценке эффекта противовоспалительной терапии.

Определение содержания СРБ является информативным при диагностике заболеваний толстого кишечника: уровень значительно выше при болезни Крона, чем при язвенном колите. Уровень СРБ при болезни Крона предсказывает рецидив, определяет эффективность терапии, наступление ремиссии.

Для острого воспаления наиболее характерным является уровень СРБ от 40 до 200 мг/л, невыраженное воспаление сопровождается увеличением СРБ от 10 до 40 мг/л. Уровень СРБ менее 10 мг/л соответствует хроническому воспалению, при СРБ более 10 мг/л хроническую инфекцию исключают.

4.3.1.2 Изменение СРБ при инфекциях

С-реактивный белок является чувствительным индикатором инфекции. При этом наиболее высокие уровни СРБ наблюдаются при бактериальных инфекциях (30–35 мг/л в 80–85% случаев острой бактериальной инфекции), более низкие уровни – при грибковых и паразитарных инвазиях. Вирусные

инфекции также сопровождаются увеличением уровня СРБ, однако не более 20 мг/л. При этом по содержанию СРБ нельзя проводить дифференциальный диагноз между бактериальной и вирусной инфекциями. При отсутствии повышения СРБ диагноз инфекции исключается.

Изменение уровня СРБ в ответ на лечение инфекционного процесса позволяет использовать этот показатель для контроля выздоровления. С целью мониторинга СРБ используется для определения ответа пациента на терапию антибиотиками при инфекциях, включая пиелонефрит, инфекции органов тазовой области, остеомиелит, менингит, эндокардит. Необходимо отметить, что на концентрацию СРБ не влияют противовоспалительные препараты, включая стероиды.

СРБ показывает информативность для диагностики послеоперационной и больничной инфекции. Так, нормальное течение послеоперационный периода сопровождается повышением уровня СРБ через 4–6 часов после хирургического вмешательства, концентрация СРБ достигает пика через 48 часов (обычно в пределах 25–35 мг/л), начинает снижаться на 3-й день и возвращается к норме на 5–7 день. Для получения диагностической информации в плане дифференциальной диагностики инфекционных осложнений и некроза тканей уровень СРБ должен быть измерен перед планируемым оперативным вмешательством. Отсутствие или недостаточное снижение уровня СРБ в послеоперационном периоде является признаком осложнения (инфекция, инфаркт легкого) более значимым, чем лейкоцитоз, СОЭ, повышенная температура.

Определение СРБ используется для диагностики некоторых инфекций в детском возрасте. Значительное повышение СРБ у новорожденного является показанием к назначению немедленной антибактериальной терапии. СРБ может служить для того, чтобы отличить бактериальный менингит от вирусного менингита. Так, если у детей младше 6 лет при симптомах менингита после 12 часов наблюдения уровень СРБ более 20 мг/л (и более 50 мг/л для детей старше 6 лет), то наиболее вероятной является бактериальная природа

менингита, а не вирусная. Наличие СРБ в цереброспинальной жидкости также является признаком бактериального менингита.

Необходимо отметить, что не представляющие острой угрозы активные, затяжные хронические инфекции, типа гингивита и периодонтита, могут также вызвать повышение СРБ.

4.3.1.3 Изменение СРБ при повреждении тканей или некрозе

Острый инфаркт миокарда сопровождается повышением уровня СРБ в течение 24–48 часов, с пиком концентрации к 72 часам и нормализацией через 18–36 ч от начала заболевания, к 18–20-му дню снижается и к 30–40-му дню приходит к норме. Высокие уровни СРБ являются прогностическими показателями неблагоприятного исхода инфаркта миокарда. При оценке сердечно-сосудистого риска необходимо учитывать тот факт, что значения СРБ >15 мг/л наиболее вероятно соответствуют недавнему случаю острого воспаления (травма, инфекция) и это будет мешать скрининговым исследованиям патологии коронарных сосудов. При инфаркте и ишемии других органов и тканей содержание СРБ в крови также увеличивается.

Для всех форм острого панкреатита характерно значительное повышение содержания СРБ в сыворотке крови. Уровень СРБ начинает повышаться приблизительно через 36 ч от начала заболевания. Установлено, что величины СРБ белка выше 150 мг/л свидетельствуют о тяжелом (панкреонекроз) или осложненном остром панкреатите.

Ожоги, травмы вызывают повышение СРБ, но не более 1000 мг/л.

Отторжение почечного трансплантата или только мозгового вещества трансплантата также сопровождается повышением уровня СРБ.

Синтез СРБ усиливается в ответ на появление в организме злокачественных опухолей различных локализаций. Повышение уровня СРБ отмечается при раке легкого, предстательной железы, желудка, яичников, молочной железы и других опухолей. Несмотря на свою неспецифичность, С-реактивный белок совместно с другими опухолевыми маркерами может слу-

жить тестом для оценки прогрессирования опухоли и диагностики рецидива заболевания.

Лейкозы (при развитии лихорадки, бластного криза) вызывают умеренное повышение СРБ, однако развитие внутрибольничной инфекции стимулирует резкий подъем уровня СРБ.

Наличие у пациента ожирения, прием эстрогенов и другая заместительная гормональная терапия, курение, а также дефицит витамина В₆ вызывают повышение СРБ.

При использовании СРБ как маркера инфекции необходимо использовать диапазон нормальных значений 0,06–5 мг/л; как маркера риска болезни коронарных артерий – значение СРБ < 1.0 мг/л, которое соответствует низкому риску.

Наиболее характерные значения СРБ при различных воспалительных заболеваниях приведены в таблице 11.

Таблица 11 – Оценка активности воспалительных процессов по уровню СРБ

СРБ: 10 – 50 мг/л	СРБ: >50 мг/л
Местные бактериальные инфекции	Тяжелые бактериальные, в том числе послеоперационные, инфекции (сепсис, пневмония, пиелонефрит)
Инфаркт миокарда (максимум после 2 суток)	Активный ревматоидный артрит
Вирусные инфекции	Активный серонегативный спондилоартрит
Хронические инфекции (туберкулез, сифилис)	Системные васкулиты
Саркоидоз	Острый панкреатит
Ревматоидный артрит	Болезнь Крона
Псориатический артрит, подагра	Тромбоз глубоких вен
Заболевания соединительной ткани (СКВ, дерматомиозит)	Метастазирующие некротизирующие опухоли
Язвенный колит	
Внутриутробная инфекция	

Не сопровождаются повышением СРБ:

- аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит, смешанные заболевания соединительной ткани), если нет

- сопутствующей инфекции;
- беременность;
 - большие физические нагрузки;
 - тонзиллит;
 - судороги;
 - астма;
 - общее охлаждение;
 - отторжение донорского сердца.

4.3.2 Клиническое значение определения сывороточного амилоида А

Относится к «главным» БОФ, Основная роль САА в течение РОФ, состоит в ассоциации с ЛПВП и последующими изменениями состава аполипопротеинов и метаболических свойств их физиологического переносчика. Изменения в аполипопротеиновой половине ЛПВП преобразуют первоначально антиатерогенную ЛПВП-частицу в проатерогенную частицу липопротеина. Поскольку САА может заместить аполипопротеин А-I, главный аполипопротеин ЛПВП, то при реакции острой фазы САА изменяет защитную функцию ЛПВП и передает холестерин или другим липопротеинам, помимо ЛПВП, или непосредственно печени.

В крови у здоровых людей САА содержится в низкой концентрации. При воспалении концентрация САА возрастает в течение 8 часов более чем в 2000 раз по сравнению с состоянием до возникновения воспаления. При многих вирусных инфекциях САА возрастает по сравнению с СРБ, и вообще при инфекциях абсолютное повышение САА превосходит повышение СРБ. В связи с этим САА считается более чувствительным к возникновению реакции острой фазы.

В то время как концентрация СРБ в плазме у пациентов после трансплантации может быть подавлена иммуносупрессивными препаратами типа циклоспорина и преднизолона, измерение САА очень полезно как чувстви-

тельный маркер для обнаружения реакции отторжения трансплантата. У пациентов с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией САА нередко является более чувствительным маркером, чем СРБ, что указывает на возможность его использования как маркера риска сердечно-сосудистой патологии. Потенциально САА вовлечен в патогенез многих хронических воспалительных заболеваний, включая атеросклероз, ревматоидный артрит и амилоидоз, где он выступает предшественником белка амилоида А.

4.3.3 Клиническое значение определения ААТ

Альфа 1-антитрипсин – важный реагент острой фазы, обнаруживаемый в повышенных концентрациях при воспалительных процессах, например, инфекционных и ревматоидных болезнях, некрозе тканей, злокачественных заболеваниях и травмах. Воспаление клеток паренхимы печени часто вызывает повышение уровня ААТ, тогда как другие реактанты острой фазы не реагируют. Состояния дефицита ААТ часто имеют генетическую причину. Острый наследственный дефицит ААТ подозревается в случаях гепатита новорожденных, сопровождаемого прогрессирующим циррозом печени в раннем детстве, а также когда у взрослых наблюдается тяжелая легочная эмфизема из-за избытка эластазы лейкоцитов, которая может привести к неограниченной протеолитической деградации легочных паренхиматозных клеток. У гомозиготных взрослых курильщиков с наследственным дефицитом ААТ диспноэ или эмфизема развиваются, в среднем, на 20 лет ранее, чем у некурящих. Повышенные значения ААТ вызваны не генетическими дефектами, а в большинстве случаев из-за реакции острой фазы на инфекцию или воспаление. Повышенные значения также встречаются в течение беременности и после употребления пероральных противозачаточных средств.

5. Белки-маркеры патологии сердечно-сосудистой системы

В настоящее время доказано, что СРБ играет роль в развитии воспаления сосудистой стенки. СРБ стимулирует высвобождение моноцитами вос-

палительных цитокинов, типа IL-1 β , IL-6 и TNF- α , и может также непосредственно действовать как провоспалительный стимул на фагоцитарные клетки, связываясь с определенным рецептором. Также недавно было показано, что СРБ вызывает экспрессию молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1) эндотелиальными клетками и опосредует индукцию моноцитарного хемоаттрактантного протеина (MCP 1) в эндотелиальных клетках – эффект, который тормозится лекарствами, понижающими ЛПНП-холестерин, симвастатином и фенофибратом. СРБ опсонизирует ЛПНП и тем самым опосредует захват ЛПНП макрофагами. СРБ, локализованный непосредственно в атероматозной бляшке, является активатором комплемента. Была показана его совместная локализация с мембранным комплексом атаки при ранних атеросклеротических повреждениях. Хотя основной источник выработки СРБ – печень, недавние данные показывают, что артериальная ткань может вырабатывать СРБ, а также белки комплемента дополнительно стимулируют его образование. Компоненты комплемента вырабатываются гладкомышечными клетками и макрофагами и существенно повышены в атеросклеротической бляшке. Это поддерживает концепцию роли СРБ как эндогенного активатора комплемента в атероматозных повреждениях.

5.1 Основа клинических доказательств

Приблизительно с 1995 г. были предприняты эпидемиологические исследования с использованием теста hs-СРБ (см. раздел 3.18, часть I) как более нового и чувствительного теста на СРБ с целью оценить, может ли измерение уровней СРБ быть средством обнаружения атеросклероза у клинически здоровых людей; оценки прогрессирования болезни или риска рецидивирующих коронарных приступов у пациентов с существовавшим ранее патологией коронарных артерий и контроля терапии или профилактических вмешательств.

Американские и европейские проспективные исследования четко подтверждали способность измерений СРБ предсказывать будущий сердечно-сосудистый риск и у мужчин, и у женщин. СРБ – косвенный фактор риска

для заболеваний коронарных артерий (в современной зарубежной литературе используется сокращение CAD – coronary artery diseases), повышенные уровни СРБ в сыворотке могут отражать одну или несколько следующих ситуаций:

- воспаление коронарной артерии в ответ на инфекционные агенты;
- тяжесть воспалительной реакции в атеросклеротических сосудах;
- степень воспаления, связанного с ишемией миокарда;
- степень воспаления, связанного с некрозом миокарда;
- количество и активность циркулирующих провоспалительных цитокинов.

Обзор доступных данных проспективных исследований, в которых испытание СРБ использовалось для предсказания кратко- и долгосрочных рисков возвратных случаев патологии коронарных артерий или смерти из-за сердечных причин у пациентов, наблюдавшихся от 90 дней до 9 лет, привел к следующим основным выводам:

- средние уровни СРБ в сыворотке обычно поднимаются в случаях CAD по сравнению с контрольными пациентами без CAD, до и после уточнения других факторов риска CAD;
- сывороточные уровни СРБ коррелировали с установленными факторами сердечно-сосудистого риска – курения, возраста, индекса массы тела и диабета, а также с клиническими переменными – предшествующего инфаркта миокарда и тяжести стеноза коронарной артерии;
- сывороточные уровни СРБ повышаются у женщин, принимающих заместительную гормональную терапию;
- повышенные базальные уровни СРБ являются независимыми прогностическими признаками кратко- и долгосрочных рисков рецидивирующего инфаркта миокарда или смерти у пациентов с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда в анамнезе;
- в одном исследовании мужчин с гиперхолестеринемией и тяжелой CAD было обнаружено, что связь между СРБ и прогнозом CAD была ослаблена другими факторами риска для этой болезни.

В связи с этими теориями, что СРБ является суррогатным маркером части патогенеза обструктивных повреждений коронарной артерии, было отмечено, что риск будущего острого инфаркта миокарда усилен у людей с устойчивыми уровнями СРБ выше 1,0 мг/л, а именно:

- СРБ: <1,0 мг/л – низкий уровень риска;
- СРБ 1,0–3,0 мг/л – средний уровень риска;
- СРБ > 3,0 мг/л – высокий уровень риска.

Обзор доступных данных проспективных исследований СРБ у бессимптомных, первоначально здоровых лиц на протяжении от 3 до более чем 8 лет, привел к следующим выводам:

- повышенные базальные уровни СРБ, даже в пределах референтного диапазона, являются независимыми прогностическими признаками долгосрочного риска будущей САД (например, первого инфаркта миокарда) у внешне здоровых людей, и в некоторых случаях – наиболее сильными предсказателями риска;
- риски САД или сердечно-сосудистых болезней (CVD – cardiovascular diseases) увеличены от 2 до 7 раз у людей с более высокими уровнями СРБ по сравнению с лицами с самым низким уровнем. Повышенные уровни СРБ наблюдаются за несколько лет до клинического начала САД;
- уровни СРБ увеличены у здоровых женщин в период после менопаузы, принимающих заместительную гормональную терапию;
- результаты исследования СРБ совокупны с прогностической ценностью стандартных маркеров риска CVD – общего холестерина и холестерина ЛПВП у здоровых мужчин и женщин;
- увеличенный риск у людей с повышенным СРБ очевиден за долгое время и независим от других факторов риска сердечно-сосудистых болезней, типа курения и гиперлипидемии;
- прогностическая ценность исследования СРБ представляется наибольшей у людей, имеющих низкий уровень риска, согласно другим факторам риска сердечно-сосудистых болезней, например, у пациентов с нормальными

уровнями липидов или у некурящих.

Некоторые ученые считают СРБ единственным лучшим предсказателем риска будущей CVD (при уровнях СРБ в верхней 25-ой процентилях в 3 раза более вероятно развитие сердечного приступа). Хотя эпидемиологические исследования демонстрируют наличие ассоциации между слабым воспалением и сосудистым риском, применение исследования СРБ в клинической практике требует оценок риска во всем спектре уровней СРБ. Для каждого квантиля повышения СРБ уточненный относительный риск развития будущего CVD возрастал на 26% у мужчин и на 33% у женщин. Предполагается потенциальное использование высокочувствительного теста на СРБ (hs-CRP) как средства улучшить отношение стоимости-к-выгоде при понижающей липиды терапии статинами. Терапия статинами приводит к самым большим сокращениям сывороточных уровней СРБ у пациентов САД с наиболее высокими уровнями СРБ. Однако точные механизмы этого эффекта и влияние на исходы САД неясны. Показано, что повышенные базальные уровни СРБ сочетаются с более высоким риском рестеноза после коронарной реваскуляризации, что указывает на необходимость проведения у пациентов с САД в этой подгруппе более агрессивной лекарственной терапии или введения стентов.

5.2 Потенциальная совокупная ценность СРБ в оценке глобального риска

В современных стратегиях оценки глобального риска исследование липидов – единственный анализ крови, который обычно рекомендуется. Однако оценка СРБ может потенциально улучшить модели предсказания сердечно-сосудистого риска, когда используется как дополнение к этому подходу. Так, доказано, что исследование СРБ в комбинации с оценкой общего холестерина и холестерина ЛПВП имеет более высокое прогностическое значение, чем оценка только липидов. Мужчины, имеющие уровни СРБ, и отношения общий холестерин/холестерин ЛПВП в высшей квантили представляют группу

очень высокого риска по сравнению с мужчинами с уровнями этих параметров в самой нижней квантили. В свою очередь, увеличивающиеся квантили СРБ имеют дополнительную прогнозирующую ценность при всех уровнях липидов, включая типично связываемые с низким и умеренным риском. Исследование СРБ может также иметь потенциальную прогностическую ценность среди подгрупп низкого риска, идентифицированных традиционными методами обнаружения глобального риска. Среди женщин в периоде постменопаузы уровни СРБ является сильным предсказателем последующего сердечно-сосудистого риска у некурящих, а также среди лиц без гипертонии, диабета или семейной истории инфаркта миокарда. Кроме того, при анализе женщин с уровнями холестерина ЛПНП ниже 130 мг/дл (современная цель для снижения липида, установленная в соответствии с руководящими принципами Национальной Холестериновой Образовательной Программы для первичной профилактики), у тех из них, кто имеет повышенные уровни СРБ, заметно повышены риски будущего инфаркта миокарда, инсульта и коронарной реваскуляризации, даже после уточнения по другим традиционным факторам риска. В то время, как исследование СРБ может обеспечить информацию, которая является совокупной с прогнозирующей ценностью стандартных маркеров риска, типа общего холестерина и других липидов сыворотки, вследствие своей неспецифичности сам СРБ не является диагностическим тестом, но должен использоваться в сочетании с другими объективными тестами и клиническими наблюдениями.

Исследование указывает, что если уровни СРБ повышены, пациент должен прекратить курить, начать заниматься физическими упражнениями, снизить кровяное давление, похудеть и питаться более здоровой для сердца пищей, независимо от уровня холестерина. Кроме того, понижающие холестерин лекарства статины, как полагают, являются полезными для понижения уровней СРБ.

Дополнительную поддержку потенциальной полезности исследования СРБ как дополнения в оценке глобального риска оказывают данные мета-

анализа популяционных когорт ($n > 2500$; средний срок наблюдения 8 лет), отрегулированных по курению и основным факторам сосудистого риска. Лица с базальными уровнями СРБ в верхней трети распределения имели вдвое увеличенный риск будущего поражения сосудов. Важно, что не было отмечено разнородности среди этих исследований, что указывает на постоянство в прогнозирующей ценности СРБ в различных популяционных группах.

5.3 Аналитические характеристики методов исследования СРБ

Стандартное клиническое исследование СРБ как маркера воспаления обычно должно иметь предел чувствительности 3–8 мг/л. Однако это исследование недостаточно чувствительно в пределах от низкого до нормального диапазона и не может эффективно использоваться для предсказания риска поражения сосудов. С учетом этого ограничения в начальных эпидемиологических исследованиях использовался основанный на научных данных метод, предназначенный определять низкие уровни СРБ с высокой воспроизводимостью по всему нормальному диапазону. Эти иммуноисследования с высокой чувствительностью для измерения СРБ определяют концентрации приблизительно до 0,1 мг/л. Некоторые из таких «высокочувствительных» или «ультрачувствительных» тестов для СРБ теперь коммерчески доступны, и Центром Контроля Болезней (CDC, США) были предприняты программы гармонизации для того, чтобы гарантировать сравнимость результатов исследований СРБ. Они основаны на использовании Международного референтного материала для 15 плазменных Белков (CRM 470, распределяемого IRMM – Институтом Референтных Материалов и Методов, Geel/Бельгия), который сертифицирован для СРБ. CRM 470 с разведением 1:10 в физиологическом растворе рекомендуется для калибровки калибраторов в тест-системах коммерчески доступных иммуноисследований.

5.4 Применение метода измерения hs-СРБ

В пределах от низкого до нормального диапазона, необходимого для обнаружения сердечно-сосудистого риска, вариабельность и классификация

точности определения СРБ подобны таким же характеристикам для определения общего холестерина. Результаты определения СРБ, однако, можно спутать с повышением СРБ из-за острой инфекции и травмы. Таким образом, исследование не следует проводить в пределах 2–3-недельного окна у пациентов, у которых была инфекция верхних дыхательных путей или другое острое заболевание. В таких случаях измерение СРБ должно быть повторено, чтобы исключить возможность влияния недавней инфекции. Если повторно наблюдается клинически повышенный уровень, необходимо оценить наличие ранее не обнаруженного воспалительного состояния.

Многие состояния могут вызвать существенное воспаление, которое приведет к высоким уровням СРБ. Среди этих состояний – инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, ревматизм, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, туберкулез, пневмококковая пневмония, рак, послеоперационная инфекция, травма (например, ранения или ожоги) и тепловой шок. Люди с клиническими воспалительными состояниями, типа ревматоидного артрита или волчанки, вероятно, будут иметь повышения СРБ в клиническом диапазоне, и у таких пациентов применение определения СРБ для предсказания сосудистого риска может иметь ограниченную ценность. Однако у большинства людей уровни СРБ устойчивы в течение длительного периода времени. Эти данные можно расценить как участие важных генетических детерминант, способствующих усилению воспалительной реакции и, следовательно, повышенной склонности к разрыву бляшки. В обзоре, охватывающем результаты обследования нескольких тысяч американских мужчин и женщин, < 2% всех значений СРБ были > 15 мг/л (> 1,5 мг/дл), то есть уровня, который является показателем клинически выраженного воспалительного состояния. Другие состояния, которые могут вызвать только умеренное увеличение СРБ, включают диабет, непереносимость глюкозы, гипертонию и пародонтит, все они служат независимыми факторами риска для сердечной болезни.

5.5 Острые коронарные синдромы

Острые коронарные синдромы (ОКС) включают острый инфаркт миокарда (ОИМ) и нестабильную стенокардию. Эти заболевания все еще являются ведущей причиной смерти в большинстве индустриальных стран мира. Каждый год до 10 миллионов пациентов во всем мире испытывают боли в груди и подозреваются в развитии ОИМ.

Несмотря на значительные достижения в лечении больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, общая смертность при нем составляет 15–20%, а около 50% из этих фатальных исходов развивается в течение первых часов заболевания. Разработка и совершенствование диагностических и терапевтических мероприятий с целью снижения смертности от ОИМ – остаются наиболее актуальными проблемами современной кардиологии.

5.5.1 Роль миокардиальных маркеров в диагностике ОИМ

Инфаркт миокарда представляет собой динамический процесс, развитие которого происходит во времени. В первые 4 ч после закупорки коронарной артерии в зоне ишемии некротизируется около 60% кардиомиоцитов, некроз остальных 40% наступает в течение последующих 20 ч. В результате дефектов, возникающих в цитоплазматических мембранах миокардиоцитов, белки и ферменты, локализующиеся в цитоплазме, поступают в кровь больного ОИМ со скоростью, зависящей в первую очередь от размера молекул этих белков и ферментов. Выходя за пределы мембраны кардиомиоцитов, ферменты и белки попадают в межклеточную жидкость и оттекают от сердца по лимфатическим сосудам и только затем попадают в общий кровоток. Это и определяет довольно длительный промежуток времени (2–6 ч) от момента гибели кардиомиоцитов до появления миокардиальных маркеров в крови. Вторая особенность выхода в кровь маркеров гибели кардиомиоцитов – характерная динамика нарастания и убывания их концентрации в крови. Они определяются выходом белков из зоны некроза и скоростью их удаления из

кровотока. Небольшие молекулы, например миоглобин, выводятся очень быстро, а большие, такие как лактатдегидрогеназа (ЛДГ), медленно. Поэтому содержание каждого маркера при ОИМ имеет свою динамику. Вместе с тем все они имеют дугообразную динамичную кривую, но только с разными временными параметрами.

Согласно клиническим наблюдениям, среди пациентов, поступающих в больницу с болями в сердце, только у 10–15% имеется ОИМ. Необходимость диагностики ОИМ в ранние сроки продиктована тем, что тромболитическая терапия (введение больному препаратов «растворяющих» тромб закупоривший коронарную артерию) в первые 2–6 ч снижает раннюю смертность у больных в среднем на 30%, а терапия, начатая через 7–12 ч, – лишь на 13%. Тромболитическая терапия, начатая через 13–24 ч после возникновения ОИМ, не снижает уровень смертности.

В большинстве случаев ОИМ начинают подозревать на основании выявления у пациента клинических симптомов (острый продолжительный приступ интенсивной загрудинной боли, чувство страха, одышка) и подтверждают наличием характерных изменений на электрокардиограмме (ЭКГ). Вместе с тем в 30% случаев ОИМ изменения на ЭКГ могут отсутствовать или недостаточно специфичны для установления диагноза.

Лабораторные исследования маркеров повреждения сердца (таблица 12) являются общепринятой процедурой в большинстве больниц, вместе с начальной клинической оценкой и ЭКГ, для идентификации пациентов, у которых развился ОИМ или имеется неизбежная опасность его возникновения.

Таблица 12 – Сывороточные маркеры острого инфаркта миокарда

Сывороточный маркер	Молекулярная масса (kDa)	Повышение после ОИМ (часы)	Пик (часы)	Снижение до нормальных уровней
Миоглобин	17,2	1,5-3	6-8	20-24 часа
Активность креатинкиназы-МВ	86	2-4	8-12	24-48 часов

Креатинкиназа-МВ (массовая концентрация)	86	2.5-5	10-24	36-72 часа
Сердечный Тропонин Т	35	3.5-6	18-36	5-14 дней
Сердечный Тропонин I	24	4-6	12-24	4-10 дней
Общая креатинкиназа	86	6-8	12-36	48-96 часов
Легкая цепь миозина	26	4-8	24-72	10-15 дней
Аспаратаминотрансфераза	93	10-16	36-48	4-6 дней
Лактатдегидрогеназа	135	12-18	48-72	10-15 дней

В сочетании с соответствующими клиническими симптомами ишемии, изменениями на ЭКГ диагноз острого, развившегося или недавнего инфаркта миокарда подтверждает типичное повышение и постепенное падение биохимического маркера – тропонина (см. раздел 3.14, часть I). Так, индикатором обнаружения некроза миокарда является максимальная концентрация тропонина I или тропонина Т – 99-ая перцентиль значений для референтной контрольной группы, превышающая порог решения, по крайней мере, в одном образце крови пациента в течение первых 24 часов после клинического события.

В стратегию биохимического диагноза также входит измерение каталитической активности креатинкиназы (КК) и ее изофермента МВ. Так, критерием ОИМ является максимальное значение в крови КК-МВ, превышающее 99-ю перцентиль значений для референтной контрольной группы в двух последовательных образцах крови пациента, или максимальное значение, превышающее вдвое верхний предел нормальных значений в одном образце крови пациента в течение первых часов после клинического события. Существенное усовершенствование аналитической чувствительности и специфичности традиционных методов измерения активности КК-МВ как сердечного маркера, произошло в результате разработки иммуноисследований, основанных на анти-креатинкиназа-МВ антителах, с помощью которых вместо ката-

литической активности фермента измерялась концентрация белка (масса). Это привело к меньшему количеству ложноположительных результатов исследования КК-МВ.

Кроме определения активности КК-МВ, для диагностики инфаркта миокарда используют другие сердечные маркеры – активность ЛДГ, в частности альфа-гидроксибутиратдегидрогеназы, которая представляет собой изоферменты 1 и 2 ЛДГ и имеет более высокую специфичность в отношении инфаркта миокарда.

Однако исследования ферментов имеют недостатки относительно их диагностической чувствительности и специфичности применительно к повреждению сердца. Практически все так называемые «миокардиальные ферменты» (АСТ, КК и ЛДГ, таблица 12) содержатся в и других тканях, и повышение их уровня может быть результатом не только повреждения миокарда. Это во многом осложняет оценку результатов исследования ферментов, когда необходимо установить диагноз ОИМ. Тем не менее, на протяжении многих лет определение активности в сыворотке крови АСТ, КК и ее МВ-изофермента и ЛДГ использовали в качестве миокардиальных маркеров для диагностики ОИМ. Однако за последние два десятилетия были проведены многочисленные клинические исследования с целью оценки эффективности и безопасности обследования и лечения больных ОИМ. Результаты исследований явились основой международных клинических рекомендаций по ведению больных ОИМ.

Для обычного клинического использования измерение каталитической активности сердечных ферментов – ЛДГ, КК-МВ, АСТ, в настоящее время постепенно заменяется количественными иммуноисследованиями для определения миоглобина, сердечного тропонина I (сTnI) и сердечного тропонина T (сTnT).

Наиболее важные сердечные биохимические маркеры приведены в таблице 13.

Таблица 13 – Характеристики и применение наиболее важных сердечных маркеров

Свойства	Миоглобин	КК-МБ	Сердечный тропонин I/T
Молекулярная масса (kDa)	17.2	86	cTnI: 24 cTnT: 35
Клеточная локализация	цитозольный растворимый белок	цитозольный растворимый белок	структурные белки миофибрилл сердца
Сердечная специфичность	низкая	средняя	высокая
Сроки изменений после ОИМ			
Самое раннее увеличение после ОИМ (среднее значение, часы)	1,5-3	2,5-5	3-6
Время достижения максимума после ОИМ* (среднее значение, часы)	6-8	10-24	cTnI: 12-24 cTnT: 18-36
Снижение до нормальных уровней (средняя, дни)	1	2-3	cTnI: 4-10 cTnT: 5-14
Применение при болезнях сердца			
Диагноз раннего ОИМ	+++	++	++
Оценка реперфузии	+++	+	+
Определение размера инфаркта	+	+++	+++
Диагноз позднего ОИМ	-	+	+++
Стратификация риска пациентов с нестабильной стенокардией		+	+++
Диагноз повторного инфаркта	+++	+	-
ИМ в процессе операции	-	-	+++
ИМ у пациентов с почечной болезнью/травмой	-	-	+++

* - сильная зависимость от реперфузии закрытой коронарной артерии

Миоглобин (см. раздел 3.13, часть I) был первым маркером поврежде-

ния сердца, который был измерен иммунохимическими методами. Этот анализ высвобождается в кровоток из клеток сердечной мышцы вскоре после повреждения (спустя 1–3 часа после начала боли) и повышается, по крайней мере, на 1 час раньше, чем любой другой коммерчески доступный маркер (КК, КК-МВ или тропонины). Следовательно, миоглобин может быть весьма эффективным индикатором для исключения диагноза ОИМ. Если не отмечено увеличения концентрации миоглобина спустя 4 часа после начала боли (или после поступления в отделение интенсивной терапии) и после определения в течение дальнейших 2 часов, то ОИМ может быть исключен, и пациент раньше может быть переведен из отделения интенсивной терапии.

В зависимости от принятых лечебных мер по реперфузии, концентрация миоглобина достигает максимальных значений через 8–12 часов и затем относительно быстро снижается до нормальных уровней в течение 16–36 часов вследствие выведения через почки (период полувыведения приблизительно 15 минут). Очень быстрое увеличение концентрации миоглобина происходит, когда терапевтическое вмешательство оказывается успешным. Увеличение градиента концентрации миоглобина может расцениваться как признак успешного тромболитического лечения (таблица 14). Кроме того, повышение миоглобина через 24 часа после ОИМ может указывать на повторный инфаркт.

Таблица 14 – Миоглобин и коронарная реперфузия

Критерий А	Скорость возрастания в течение первых 2-х часов: >150 мкг/л в час = восстановление просвета артерии
Критерий Б	Отношение между первым значением после начала лизиса и вторым значением через 2 часа (если миоглобин не выше 500 мкг/л): Возрастание более чем в 4-6 раз = восстановление просвета артерии
Поздний критерий	Время достижения максимума: <5 часов = восстановление просвета артерии

Однако миоглобин не является белком, специфичным только для сердца. Основные ложноположительные результаты наблюдаются у пациентов с острым повреждением почек (снижение выведения) или болезнями скелет-

ной мускулатуры (мышечная травма, синдром сдавления, миопатия, напряжения мышц, механическая травма).

В конце 1980-х годов область лабораторных исследований маркеров повреждения сердца была революционизирована введением иммуноисследований для измерения сердечных тропонинов, в первую очередь – сTnT и затем сTnI.

В современных клинических рекомендациях сердечные тропонины расцениваются как наиболее специфичные из коммерчески доступных в настоящее время биохимических маркеров повреждения миокарда. Они имеют самые широкие временные окна, то есть 5–14 дней для сTnT и 4–10 дней для сTnI, соответственно. В этот период тропонины оказываются в 5–10 раз более повышенными по сравнению с другими маркерами, например, КК-МВ. Благодаря своей кардиоспецифичности и очень низким концентрациям в плазме здоровых людей, сердечные тропонины также обладают большей чувствительностью в отношении минорных уровней повреждения миокарда. В связи с этим в настоящее время при постановке диагноза инфаркта миокарда учитывают изменения сердечных тропонинов. Систематическое использование биохимического исследования в отделениях критических состояний позволяет исключать диагноз острого инфаркта миокарда и идентифицировать пациентов с острым инфарктом миокарда без Q-волны на ЭКГ и с высоким риском нестабильной стенокардии. Кроме того, быстрые, качественные тесты для сердечных маркеров миоглобина, КК-МВ, сTnI и сTnT теперь доступны и должны использоваться в отделениях критических состояний как скрининговые тесты.

Определение сердечных тропонинов показано при поступлении пациента, а также через 6–12 ч. Дальнейшие повторные исследования проводятся через 12–24 ч, если результаты предыдущих исследований были отрицательными, а клиническое подозрение на ОИМ высоко. В случае рецидива ОИМ определение уровня тропонинов возобновляется через 4–6 ч от начала рецидива и далее повторно через 6–12 ч. Пациенты с болью в груди и лаборатор-

ными результатами сTnI выше верхнего предела референтной величины должны рассматриваться как переносящие «повреждение миокарда». Поэтому такие пациенты подлежат госпитализации и интенсивному наблюдению, чтобы снизить риск, связанный с этим повреждением.

Алгоритм диагностики ОИМ при использовании высокочувствительных тропонинов представлен на рисунке 5.

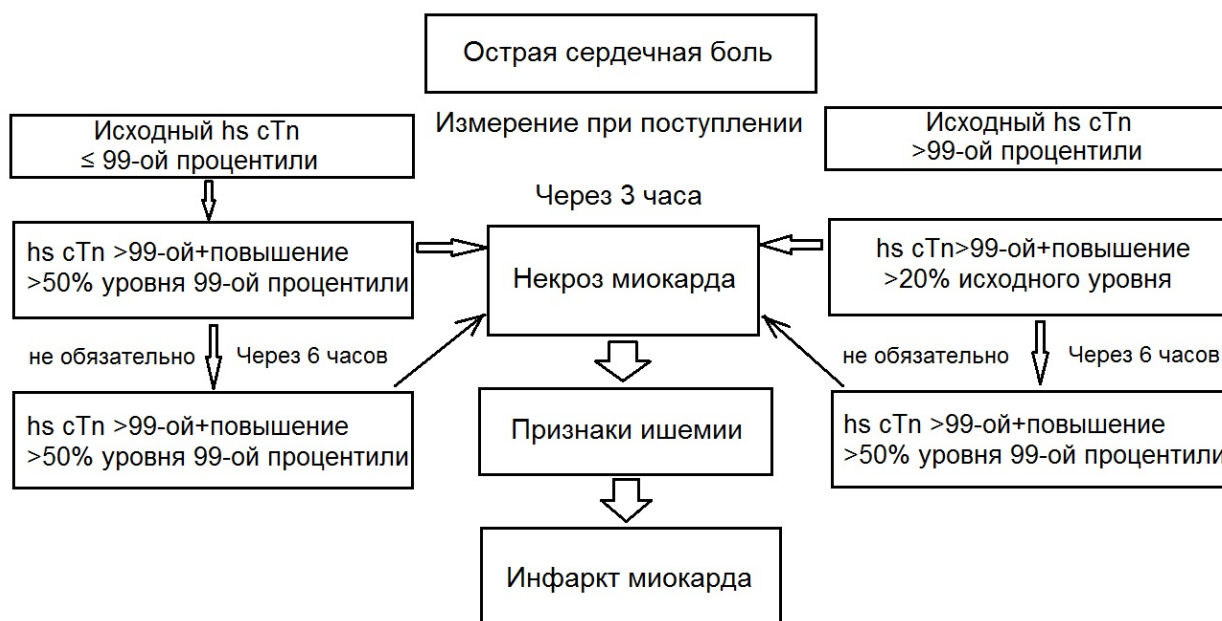


Рисунок 5 – Алгоритм измерения и интерпретация hs-cTn у пациентов, поступивших с подозрением на ОКС

6. Использование определения специфически белков для диагностики патологий обмена железа

6.1 Трансферрин

Как известно, трансферрин транспортирует железо в плазме между желудочно-кишечным трактом, органами хранения железа, типа печени, селезенки, костного мозга, и гемопоэтическими тканями. Менее 0,1% железа связаны с трансферрином. Клетки с высокими потребностями в железе имеют много мембранных рецепторов для комплекса трансферрин-железо (см. раздел 3.11, часть I).

Определение концентрации трансферрина используется для оценки

статуса железа. При дефиците железа в организме и снижении уровня железа в сыворотке крови содержание трансферрина повышается. Такое разнонаправленное изменение этих показателей является одним из наиболее важных признаков железодефицитной анемии.

Выделяют 4 типа нарушений содержания трансферрина в сочетании с изменениями концентрации железа и ОЖСС:

- 1-й тип – повышение содержания трансферрина с понижением уровня железа сыворотки. Обнаруживается при железодефицитных анемиях и является одним из наиболее важных признаков для установления причины анемии. Подобные же изменения наблюдаются при беременности и в детском возрасте, однако они менее выражены. Увеличение содержания трансферрина в этих случаях связано с усилением его синтеза для обеспечения повышенных потребностей организма в железе при беременности и росте организма у детей.
- 2-й тип – повышение концентрации трансферрина и уровня железа в сыворотке. Отмечается при использовании оральных противозачаточных средств и объясняется действием эстрогенных компонентов этих препаратов.
- 3-й тип – снижение содержания трансферрина и повышение концентрации железа в сыворотке. Такие изменения обнаруживаются при условиях, ведущих к увеличению железа в органах-депо: идиопатический гемохроматоз, или в случаях гипопластических, гемолитических и мегалобластических анемий, что является следствием угнетения синтеза белка под влиянием высоких концентраций железа.
- 4-й тип – снижение содержания трансферрина и железа в сыворотке крови. Встречается при многочисленных патологических состояниях: белковой голодании, острых и хронических инфекциях, циррозе печени, хирургических вмешательствах, опухолях и др.

В сопоставлении с содержанием железа в сыворотке крови уровень трансферрина и насыщение его железом являются более стабильными вели-

чинами с менее выраженными различиями по полу и возрасту. Насыщение трансферрина является самым точным индикатором поставки железа в костный мозг. В норме процент насыщения трансферрина железом или ОЖСС составляет 20–55%. Значение ОЖСС ниже 20% – признак пониженной доставки железа к эритроцитарному ростку костного мозга. Необходимо отметить, что определение насыщения трансферрина заменило определение ОЖСС и теперь также вычисляется из трансферрина (см. раздел 3.10, часть I).

Насыщение трансферрина используется при скрининге гемохроматоза, для исключения перегрузки железом, при расстройствах распределения железа, например, при болезнях печени и мониторинге лечения эритропоэтином пациентов с почечной недостаточностью.

Насыщение трансферрина <8% у детей в возрасте 1–2 года, <10% у детей в возрасте 3–5 лет, <15% у взрослых и 8% у пожилых людей (особенно, если сопровождается низкими значениями ферритина) указывает на скрытую или бессимптомную железодефицитную анемию. Если уровни гемоглобина также снижены, то присутствует железодефицитная анемия, а сниженные уровни ферритина указывают на наличие дефицита запасов железа. При сидеропении может быть исключен дефицит железа, если значения трансферрина в сыворотке низкие, как это происходит при воспалении.

При скрининге наследственного гемохроматоза насыщение трансферрина обеспечивает лучшее распознавание генотипа гомозигот, чем ферритин. Лечение анемии с помощью эритропоэтина у пациентов с хронической болезнью почек эффективно только тогда, когда запасы железа в организме сохранены. Лучшей процедурой при мониторинге лечения служит определение насыщения трансферрина. Определение насыщения трансферрина в сочетании с ферритином позволяет окончательно исключить перегрузку железом у пациентов с хронической болезнью печени. Ограничения использования насыщения трансферрина отражают таковые в отношении железа сыворотки, то есть широкие суточные колебания и низкую специфичность.

6.2 Ферритин

Ферритин – основной белок хранения запасного железа для синтеза гемоглобина (см. раздел 3.12, часть I). Ферритин присутствует в плазме в небольших концентрациях, которые прямо пропорциональны общим запасам железа в организме. Это отношение делают исследование ферритина в сыворотке или плазме идеальным неинвазивным тестом статуса железа. Измерение ферритина в сыворотке информативно при определении изменений запасов железа в организме и клинически важно при мониторинге беременных женщин, доноров и пациентов с заболеваниями почек, которым проводят диализ. Измерение уровней ферритина в сыворотке – наиболее чувствительная мера истощения железа в тканях, позволяющая выявить наиболее раннюю фазу дефицита железа. Принимая во внимание, что железо в плазме демонстрирует существенные циркадные колебания и вариации в течение дня составляют до 30%, уровни ферритина постоянны на протяжении длительного периода времени у здоровых людей и не проявляют суточных колебаний. Поэтому низкий уровень ферритина в сыворотке является фактически диагностическим для дефицита железа, указывая на истощение запасов железа в организме. Повышенные уровни ферритина в сыворотке обычно являются результатом высвобождения ферритина в процессе метаболизма, а не острого разрушения ткани. Следовательно, увеличение ферритина в сыворотке коррелирует с увеличением запасов железа в тканях. Высокие уровни ферритина могут указать на перегрузку железом без очевидного повреждения печени, как это происходит на ранних стадиях идиопатического гемохроматоза.

Ферритин также относится к белкам «острой фазы» (см. раздел 4, часть II), и его нормальная или повышенная концентрация не обязательно отражает запасы депонированного железа при воспалительных процессах или злокачественных опухолях в организме. Ферритин высвобождается из печени в кровь при всех заболеваниях печени, опухолях или метастазах в печень, при длительном злоупотреблении алкоголем или при приеме оральных контрацептивов. В этих случаях диагностическая ценность определения только од-

ного ферритина для диагностики железодефицитной анемии невелика.

6.3 Растворимый рецептор трансферрина

Железо транспортируется в плазме трансферрином, который отдает железо клеткам через его взаимодействие со специфичным мембранным рецептором (TfR) (см. раздел 3.11, часть I). Усеченная форма мембранно-связанного TfR, растворимый рецептор трансферрина (sTfR), является гликопротеином с массой примерно 85 kDa, который обнаружен в плазме в результате высвобождения TfR. Фактически все клетки, кроме зрелых эритроцитов, имеют TfR на своей поверхности, с наибольшим количеством в эритроцитоне, плаценте и печени. У здорового взрослого приблизительно 80% TfR находятся в эритроидном участке костного мозга. Плотность рецепторов на пролиферирующих клетках связана с наличием железа: потеря железа приводит к быстрой индукции синтеза TfR тогда как его излишек подавляет количество TfR. Поэтому общая масса клеточных TfR зависит и от количества эритроидных предшественников в костном мозге, и от количества TfR на клетку, что, в свою очередь, является функцией статуса железа в клетке.

Концентрации sTfR в крови пропорциональны клеточной экспрессии связанных с мембранной TfR. Экспрессия клетками TfR увеличивается с увеличением потребности клеток в железе и пролиферацией клеток. Масса sTfR, измеренных в плазме, пропорциональна массе клеточных TfR и происходит, по большей части, из эритробластов и в меньшей степени – из ретикулоцитов.

Увеличение концентрации sTfR наблюдаемое у пациентов с железодефицитным эритропоэзом, отражает обильную экспрессию эритроидных предшественников. Однако другие состояния, сочетающиеся с эритроидной гиперплазией, типа β -талассемии, аутоиммунной гемолитической анемии, также увеличивают концентрацию sTfR.

Определение sTfR – чувствительный индикатор дефицита железа и, в отличие от уровней ферритина, не испытывает влияния реакции острой фазы.

В связи с этим было предложено использовать этот лабораторный тест для распознавания дефицита железа у госпитализированных и хронически больных пациентов и таким образом сократить потребность в биопсии костного мозга или пробном лечении железом.

Концентрация ферритина и sTfR в плазме охватывают весь спектр дефицита железа – от нормального уровня до тяжелого дефицита. Уровни sTfR не увеличиваются, пока запасы железа полностью не исчерпаны. Когда уровни железа падают ниже 12 нг/мл, уровни sTfR повышаются, примерно пропорционально дефициту железа в функциональной ткани.

Определение концентрации sTfR обеспечивает более устойчивое измерение, чем исследование насыщения трансферина, и раньше реагируют на развитие функционального дефицита железа, чем традиционные гематологические индексы. Уровни ферритина отражают запасы железа и уровни sTfR, и степень железодефицитного эритропоэза. В отличие от ферритина sTfR остается нормальным у пациентов с острым или хроническим воспалением или болезнью печени и представляется эффективным средством дифференциации железодефицитной анемии от анемии при хронических болезнях.

sTfR особенно полезен при беременности и служит более надежным индикатором статуса железа, чем ферритин сыворотки, протопорфирин эритроцитов или средний объем эритроцита. Ферритин сыворотки быстро снижается при мобилизации запасов для плода и расширении массы эритроцитов матери, тогда как протопорфирин эритроцитов или средний объем эритроцита изменяются слишком медленно, чтобы быть полезным для обнаружения раннего начала дефицита железа.

sTfR может быть полезным параметром также для мониторинга эритропоэза в различных клинических условиях, например, при предсказании гематологического ответа на лечение эритропоэтином. Уровни sTfR увеличиваются, когда вводят экзогенный эритропоэтин.

Резюме по использованию описанных тестов при расстройствах метаболизма железа представлено в таблице 15.

Таблица 15 – Плазменные белки при расстройствах метаболизма железа

Расстройство обмена железа	Показатель	Характер изменения
Дефицит железа		
Стадия 1 Дефицит железа запасов	Ферритин	Снижен
Стадия 2 Функциональный дефицит железа при железодефицитном эритропоэзе	sTfR Трансферрин Насыщение трансферрина	Увеличен Увеличен Уменьшено
Расстройства распределения железа		
анемия при хронической болезни, например, инфекции, хроническом воспалении, опухоли	Ферритин Трансферрин sTfR	Увеличен Нормальный или уменьшен Нормальный или уменьшен
Перегрузка железом		
Наследственный гемохроматоз, перегрузка железом с пищей	Железо Ферритин Насыщение трансферрина sTfR	От нормального до повышенного От нормального до повышенного От нормального до повышенного От нормального до пониженного

Краткая характеристика и референтные значения белков

Белок, референтное значение в сыворотке	Функция	Состояния, сочетающиеся с повышенной концентрацией	Состояния, сочетающиеся со сниженной концентрацией
<p>Альбумин 35–52 мг/л</p>	<p>Поддержание осмотического давления Транспорт гормонов, жирных кислот, билирубина, желчных кислот, витаминов Антиоксидант Резервный белок</p>	<p>Дегидратация Внутривенное введение Анаболические стероиды</p>	<p>Острая дегидратация Анаболические стероиды <i>Снижение синтеза:</i> цирроз печени, недостаточное питание, анальбуминемия. <i>Повышенный катаболизм:</i> инфекции, травмы, синдром Кушинга, гипертиреоз, гиперкортицизм. <i>Чрезмерная потеря:</i> шок, кровотечение, потеря через желудочно-кишечный тракт, почки и кожу (ожоги). <i>Патологическое перераспределение:</i> после операций, ожоги, перитонеальный карциноз</p>
<p>Альфа-1-кислый гликопротеин (орозомукоид) 0,5–1,2 г/л</p>	<p>Связывает лекарства и гормоны, образует соединения с переменным содержанием углеводов Тормозит функцию лимфоцитов, подавляя иммунную реакцию</p>	<p>Острая инфекция и воспаление, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Крона, опухоли, ожоги Лихорадка, травма, инфаркт миокарда Состояния с усиленной пролиферацией клеток (например миелома) Введение эстрогенов</p>	<p>Пониженное питание, повреждение печени, тяжелые гастроэнтеропатии с потерей белка</p>
<p>Альфа-1-антитрипсин 0,9–2,0 г/л</p>	<p>Тормозит сериновые протеазы, особенно эластазу нейтрофилов</p>	<p>Острая инфекция и воспаление, выраженные злокачественные болезни, особенно метастазы в печень, панкреатит,</p>	<p>Врожденный дефицит Хроническое обструктивное заболевание легких (эмфи-</p>

		острый гепатит и цирроз печени Лечение анаболическими стероидами	зема), нефротический синдром, гастроэнтеропатии с потерей белка
Альфа-1-микроглобулин Менее 10 мг/л	Переносчик липофильных веществ Иммуносупрессия	Возможный маркер скорости клубочковой фильтрации <i>(определение в моче информативно для ранней диагностики тубулоинтестинальных нефропатий)</i>	Не известны
Бета-2-микроглобулин у взрослых до 60 лет: 0,8–2,4 мг/л; старше 60 лет: 1,1–3,0 мг/л.	Компонент HLA и поверхности ядерных клеток	Маркер скорости клубочковой фильтрации и функции канальцев почек Множественная миелома В-клеточная лимфома СПИД, амилоидоз Отторжение трансплантата	
Церулоплазмин Дети <5 дней: 0,05–0,40 г/л; Взрослые: 0,20–0,60 г/л	Транспорт меди к медь-содержащим ферментам в крови Существенная часть регуляции редокс-потенциала, транспорт и утилизация железа	Холестаза, первичный билиарный цирроз, системная красная волчанка, лейкопения, ревматоидный артрит Лечение эстрогенами, беременность Хронический алкоголизм Реакция острой фазы	Болезнь Вильсона и болезни соединительной ткани (например, синдром Менке) Потеря белка при нефротическом синдроме, энтеропатии с потерей белка и мальабсорбция Сниженный синтез при выраженных болезнях печени
С-реактивный белок Маркер инфекции: 0,06–5,0 мг/л Медиана 0,59 мг/л Фактор сердечно-сосудистого риска менее 1 мг/л	Активирует комплемент и фагоцитоз, вызывая раннее неиммунное удаление грам-негативной бактериемии и продуктов распада тканей Активирует моноциты	В большинстве случаев С-реактивный белок является единственным измеряемым белком острой фазы: 10 – 40 мг/л при вирусной инфекции 40 – 200 мг/л при острым воспалении, средней тяжести бактериальной инфекции 300 – 700 мг/л при тяжелой травме, ожогах и	Не известны

		сепсисе 1,0 – 3,0 мг/л – средний риск >3,0 мг/л – высокий риск	
Цистатин С мг/л Дети: 0-3 месяцев: 0,8–2,3 4-12 месяцев: 0,7–1,5 1-17 лет: 0,5–1,3 Взрослые: Старше 18 лет: 0,5–1,0 мг/л До 50 лет: 0,55–1,15 Старше 50 лет: 0,63–1,44	Ингибитор протеазы, участвует в преобразовании прогормонов и катаболизме коллагена, образованного наиболее богатыми ядрами клетками	Индикатор снижения скорости клубочковой фильтрации Индикатор прогноза вторичных сердечно-сосудистых нарушений (<i>уровень цистатина С в моче является маркером поражения канальцев</i>)	
Ферритин нг/мл (мкг/л) Дети: 15–120 Взрослые: Мужчины: 30–300 Женщины: До 50 лет: 10-160 Старше 50 лет: 30–300	Основной белок хранения резервного железа для синтеза гемоглобина Изолирует железо в растворимой форме, обеспечивая доступные запасы для синтеза содержащих железо соединений	Повышение ферритина в сыворотке коррелирует с повышением запасов железа в тканях Перегрузка железом Реакция острой фазы, воспаление, хронические заболевания печени, злокачественный неэффективный эритропоэз Как результат перорального лечения железом	Снижение указывает на обеднение тканей железом и, следовательно, на раннюю фазу дефицита железа Снижение ферритина - диагностический признак дефицита железа
Гаптоглобин (г/л) Новорожденные: 0,5–4,8 6 мес–16 лет: 2,5–14 16–60 лет: 1,5–2,0 Более 60 лет: 3,5–17,5	Связывает свободный гемоглобин в плазме, предотвращает потерю железа	Воспаление, аутоиммунные болезни, коллагенозы, неопластические процессы, болезни печени, болезнь Hodgkin, недоедание	Сниженные уровни обусловлены: 1) снижением синтеза при тяжелой болезни печени и лечении эстрогенами/приеме контрацептивов или 2) усилением метаболизма при внутрисосудистом гемолизе
Миоглобин мкг/л (нг/мл)	Хранение кислорода и облегчение его транспорта к	Некроз мышц и травмы (напр. сдавление), диагностика и исключе-	

<p>мужчины: 23–72 женщины: 19–51 cut-off для мужчин и женщин: <80</p>	<p>митохондриям для окислительного фосфорилирования</p>	<p>ние острого инфаркта миокарда, острый поли/дер-матомиозит, мышечная дистрофия у детей Снижение выведения вследствие почечной недостаточности (наличие миоглобина в моче может указывать на рабдомиолиз)</p>	
<p>Остеокальцин</p> <p>Тест для интактного остеокальцина (1-49) (нг/мл или мкг/л): мужчины: 2,7–25,0; женщины (до менопаузы): 4,4–17,0; женщины (после менопаузы): 3,6–28. Тест для интактного остеокальцина (1-49) и срединного фрагмента (1-43): мужчины: 3,3–40,0; женщины (до менопаузы): 5,0–31,0; женщины (после менопаузы): 9,0–47,0.</p>	<p>Уникальный продукт остеобластов Является наиболее обильным неколлагеновым белком в кости и дентине Связывает кальций и гидроксиапатит с высокой аффинностью В процессе образования кости большая часть остеокальцина включается в матрицу кости</p>	<p>Состояния, характеризующиеся ускоренным оборотом кости, такие как гиперпаратиреоз, гипертиреоз, почечная остеодистрофия, акромегалия, несовершенный остеогенез, переломы и метастазы в кости. Введение 25-дигидроксивитамина Д, тиреоидного гормона, гормона роста, соматомедина С, бифосфонатов</p>	<p>Гипотиреоз, гипопаратиреоз, дефицит гормона роста, беременность, болезни печени, лечение кортикостероидами и кальцитонином</p>
<p>Преальбумин</p> <p>0,2–0,4 г/л</p>	<p>Транспорт белка для тироксина и транспорт витамина А в присутствии ретинолсвязывающего белка</p>	<p>Прием глюкокортикоидов, нестероидных противовоспалительных препаратов Болезнь Hodgkin Алкоголизм (без поражения клеток печени) (преальбумин в моче</p>	<p>Чувствительный индикатор питания с недостаточным содержанием белка и калорий и ранней реакцией на диетотерапию Реакция острой фазы</p>

		указывает на клубочковую и канальцевую протеинурию)	Нефротический синдром Болезни печени
Сывороточный амилоид А менее 7 мг/л	Транспорт и метаболизм липидов (присутствует в фракции липопротеидов высокой плотности) Нарушение защитного действия липопротеидов при реакции острой фазы Предшественник амилоида ткани	Используется при мониторинге амилоидоза, а также при реакции острой фазы (например при инфекции и отторжении трансплантата)	
Растворимый рецептор трансферрина sTfR мг/л Дети: <16 лет: 1,5–3,0 Взрослые: мужчины: 2,2–5,0; женщины до менопаузы: 1,9–4,4	Железо, переносимое в плазме трансферрином, передается клеткам через взаимодействие со специфическим мембранным рецептором. Урезанную форму растворимого рецептора трансферрина обнаруживают в крови	sTfR пропорционален массе клеточного рецептора трансферрина и происходит преимущественно из эритробластов. Его уровни отражают степень железодефицитного эритропоэза Предсказание гематологической реакции на лечение эритропоэтином бета-талассемия и аутоиммунная гемолитическая анемия	Анемия при хроническом воспалении Гипопластическая анемия Хроническая почечная недостаточность Врожденный гемохроматоз
Трансферрин 2,0–3,20 г/л Насыщение трансферрина: 16–45%	Связывание и транспорт железа (Fe ³⁺) между тканями (в основном печенью) и костным мозгом, представляя общую железосвязывающую способность	Дефицит железа Эстрогены, беременность	Реакция острой фазы Расстройства синтеза гемоглобина Гемохроматоз, болезни печени Недоедание Анемия при хронических инфекциях Опухоли
Тропонин I (сердечный) мкг/л Менее 0,05–0,1	Элемент сократительного регуляторного белкового комплекса поперечно-полосатых мышц сердца, ко-	Диагноз острого инфаркта миокарда. Отклонение от нормы через 4–8 часов после начала болей в груди, пик через 12–16 часов, и ос-	

<p>cut-off при 10% коэффициенте вариации между 0,03–0,3</p>	<p>торый играет интегральную роль в мышечном сокращении Тропонин I является тормозящим элементом АТФазы актиномиозина</p>	<p>тается повышенным в течение 5–9 суток после инфаркта миокарда Повышенные уровни коррелируют с летальностью Повышенный риск смертельного исхода среди больных с острыми коронарными синдромами (например, нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без изменения волны Q)</p>	
<p>Тропонин Т (сердечный) Менее 0,01 мкг/л cut-off при 10% коэффициенте вариации 0,04 мкг/л</p>	<p>Элемент сократительного регуляторного белкового комплекса поперечно-полосатых мышц сердца Тропонин Т является элементом, связывающим тропомиозин</p>	<p>Диагноз острого инфаркта миокарда Повышенные уровни коррелируют с летальностью Раннее обнаружение пациентов с повышенным риском смертельного исхода среди пациентов с острыми коронарными синдромами</p>	

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Current Medical Diagnosis and Treatment, 42th Edition / Ed. by L.M. Tierney, S.J. McPhee, M.A. Papadakis. – McGraw-Hill: Lange Med. Books, 2003.
2. Harrison's principles of internal medicine. 16th edition. 1, 2 / E.Braunwald, K.J. Isselbacher, R.G. Petersdorf et al. / McGraw-Hill Book Company – 1300 p.
3. Дати Ф. Белки. Лабораторные тесты и клиническое применение / Ф. Дати, Э. Метцманн. перевод с англ. – М.: Лабора, 2007. – 560 с.
4. Камышников В.с. Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 313 с.
5. Кишкун А.А. Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией / А.А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 704 с.
6. Кишкун, А.А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие / А.А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 976 с.
7. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2 т. / по ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
8. Лабораторные и инструментальные исследования в диагностике. Справочник. Ред. Проф. В.Н. Титова. – Москва, «ГЭОТАР-МЕД», 2004.
9. Методы клинических лабораторных исследований: учебник / под ред. В.С. Камышникова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 752 с.
10. Натрийуретические пептиды (гормоны) в современной кардиологии: от теории к практике / А.М. Дядык, А.Э. Багрий, Е.В. Щукина// Ліки України. – 2008. – № 5, Т. 121. – С. 40 – 42.
11. Основы клинической диагностики / Чучалин А.Г., Бобков Е.В. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 584 с.
12. Чиркин А.А. Клинический анализ лабораторных данных. – Москва, «Медицинская литература», 2005.