



АО «Медицинский Университет Астана»

Биохимия миокарда. Инфаркт миокарда

Сердечная мышца- миокард - занимает промежуточное положение в сравнении со скелетными и гладкими мышцами. Она относится к поперечно-полосатым мышцам, но сокращается непроизвольно, не имея периодов отдыха и перекачивая за сутки в среднем 7200 л крови за 100 000 сокращений. В сравнении со скелетными мышцами миокарда содержит больше миоглобина, фосфолипидов, белков стромы, миоальбумина, митохондрий; в миокарде интенсивнее протекает ресинтез АТФ, очень высока активность ферментов тканевого дыхания.

Энергию для сократительной деятельности миокард получает путем окисления 1)жирные кислоты (18 г в сутки), особенно активно-олеиновой кислоты; 2)глюкозы (11 г в сутки); 3)лактата (10 г в сутки); 4) Пировиноградная кислота (0,6 г в сутки); 5) кетоновых тел.

Особенности метаболизма в миокарде -аэробный характер гликолиза; чувствителен к недостатку O₂; большой расход АТФ; различия в потребляемых субстратах для АТФ.

Особенности обмена липидов в миокарде. Липиды- в миокарде (12-16%); До 70% O₂ крови в миокарде расходуется на окисление ВЖК (особенно олеиновой кислоты).

Особенности обмена углеводов.

- Аэробный гликолиз в норме очень интенсивен;
- В абсорбтивной стадии (после приема пищи) энергия образуется за счет глюкозы, а затем используется;
- Запасы гликогена меньше, чем в скелетной мышце; обмен гликогена в миокарде более интенсивен, чем в скелетной мышце;
- Активно протекает пентозофосфатный путь превращения глюкозы;
- Активно протекает ЦТК;
- Интенсивное окислительное фосфорилирование в ЦПЭ;
- 30% кислорода идет на окисление углеводов в миокарде;
- При физической нагрузке в миокарде доля лактата, идущего на образование АТФ, увеличивается до 50%, доля ВЖК уменьшается до 22 и доля глюкозы-до 17.

Особенности энергетического обмена в миокарде - Субстраты для получения АТФ меняется в зависимости от состояния миокарда:

1. При приеме пищи в абсорбтивной стадии:

1) глюкоза (1-е место, аэробный гликолиз)

2) ВЖК (2-е место)

2. В постабсорбтивной стадии, при выполнении умеренной работы:

1) 1-е место ВЖК.

2) 2-е место глюкоза.

3. При выполнении тяжелой физической нагрузки:

1) лактат- 50%

2) ВЖК-22%

3) глюкоза-17%

4. При патологических состояниях- ишемия (недостаток кровоснабжения, гипоксия):

1) глюкоза в процессе анаэробного гликолиза.

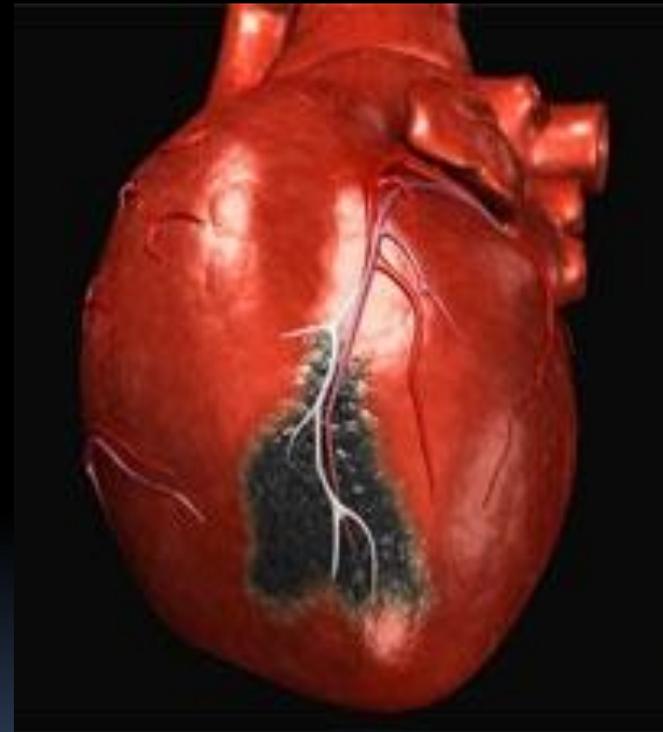
Для сокращения сердечной мышцы расходуется большое количество АТФ, поэтому в миокарде постоянно протекает ресинтез АТФ по двум основным путям:

1) креатинкиназный путь- креатинфосфат + АДФ

2) миокиназный – фермент-аденилаткиназа.

Инфаркт миокарда

**– некроз сердечной
мышцы в результате
остро возникшего и
резко выраженного
дисбаланса между
потребностью миокарда
в кислороде и
его доставкой**



Классификация ИМ



По стадиям развития:

- Острейший период
- Острый период
- Подострый период
- Период рубцевания

По объему поражения:

- Крупноочаговый (проникающий), Q-инфаркт
- Мелкоочаговый (непроникающий), не Q-инфаркт

По клиническому течению:

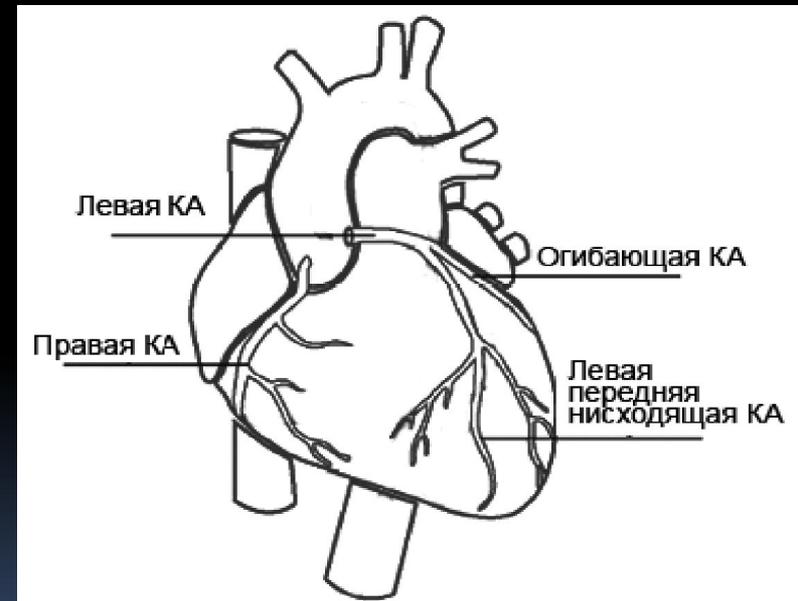
- Неосложненный
- Осложненный

Эпидемиология



Этиология

Наиболее частая причина ИМ- тромбоз коронарной артерии, развившийся на фоне атеросклеротических повреждений(90%)



Расположение коронарных артерий сердца

Факторы риска



■ Немодифицируемые

- Патологическая наследственность
- Сахарный диабет
- Пол (мужской)
- Возраст (муж > 55 лет, жен > 65)



■ Модифицируемые

- Дислипидемия
- Ожирение
- Курение
- Гиподинамия



Неатеросклеротические причины ИМ

1 Спазм коронарных сосудов (в т.ч. употребление кокаина, амфетаминов)

2. Заболевания коронарных сосудов

(А. Артерииты: гранулематозный (болезнь Вегенера), люэтический, узловой олиартериит, СКВ, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, синдром Кавасаки.

Б. Травмы артерий:

В. Утолщение артериальной стенки вследствие болезней обмена или пролиферации интимы: мукополисахаридоз, болезнь Фабри, амилоидоз, ювенильный идеопатический кальциноз артерий, прием контрацептивных препаратов или изменения интимы в послеродовом периоде Г.

Расслоение аорты и коронарных артерий.

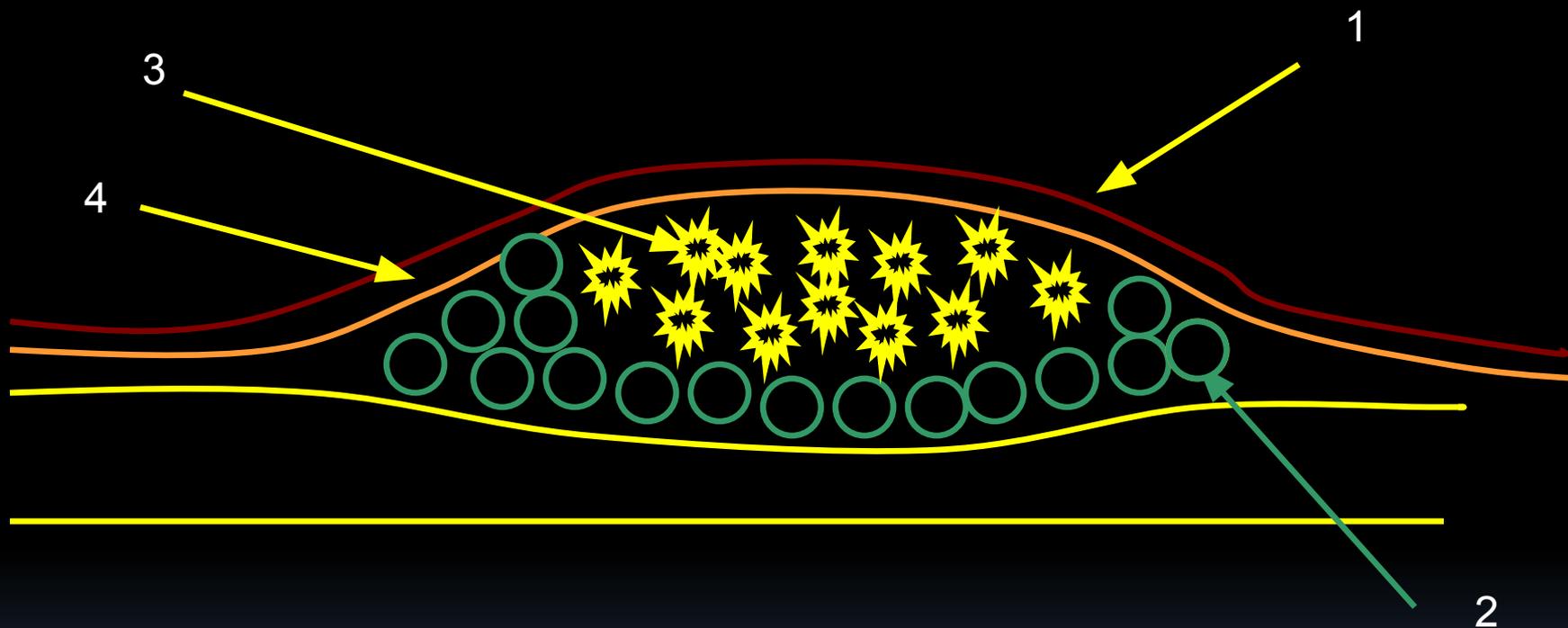
3. Эмболии коронарных артерий (инфекционный эндокардит, пролапс митрального клапана, тромбоэмболии из левых камер сердца, миксома сердца, тромбообразование на имплантированных клапанах или при коронарографии и хирургических вмешательствах на коронарных артериях)

3. Врожденные дефекты коронарных артерий

4. Резкое несоответствие потребности миокарда в кислороде и его поступления (аортальные пороки сердца, отравление углекислым газом, тиреотоксикоз, длительная артериальная гипотензия)

5. Нарушения коагуляции (полицитемия, тромбоцитоз, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, тромбоцитопеническая пурпура)

Схема атеросклеротической бляшки



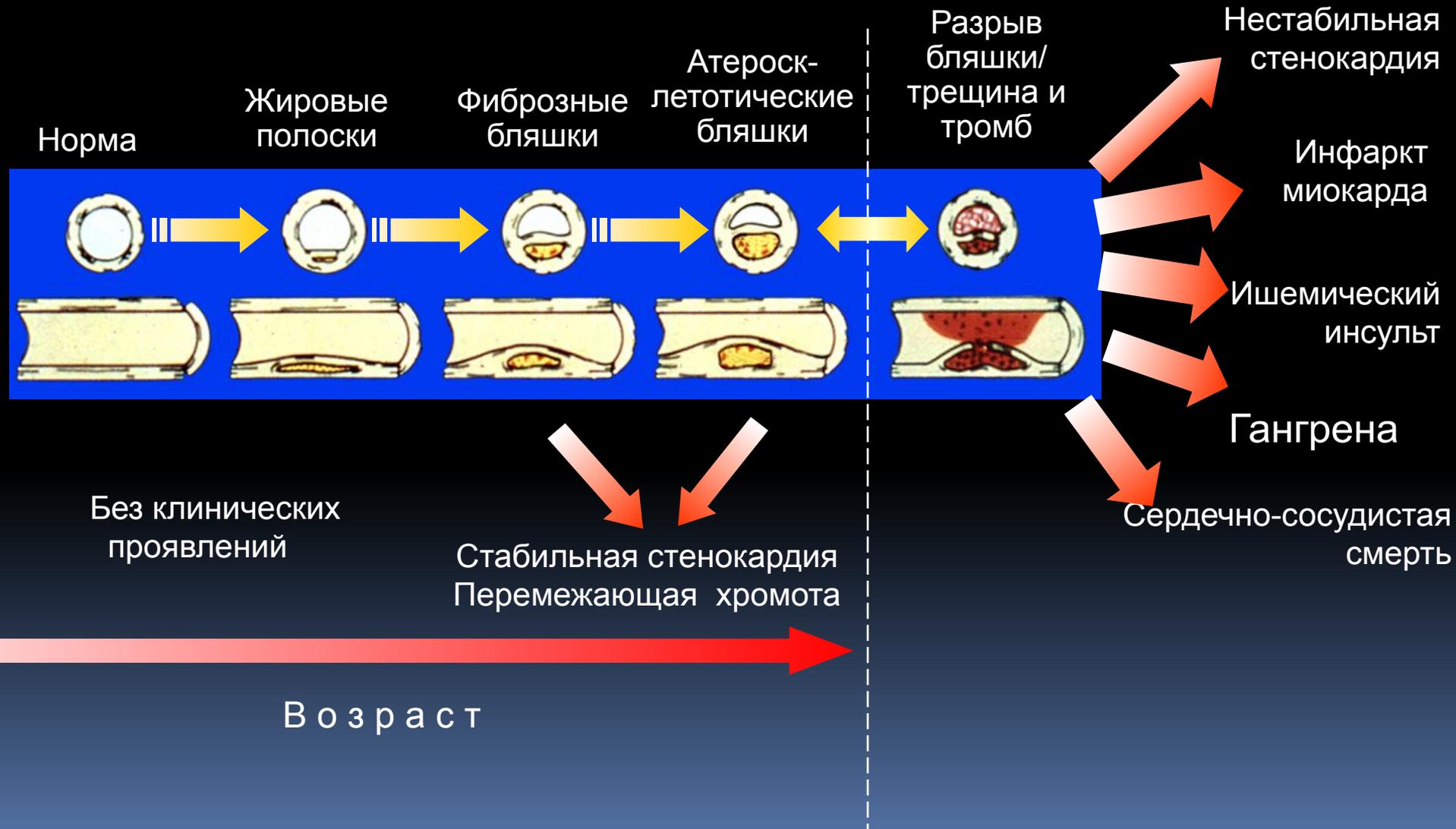
1. Коллагеновые волокна

2. Пенистые клетки

3. Кристаллы холестерина

4. Гладко-мышечные клетки

Этапы формирования и исходы развития атеросклеротической бляшки



Дислипидемия

Липиды и липопротеины плазмы.

Основные липиды плазмы:

Триглицериды, фосфолипиды,
эфиры холестерина



Эфиры длинноцепочечных жирных кислот являются липидной составляющей липопротеинов.

Триглицериды

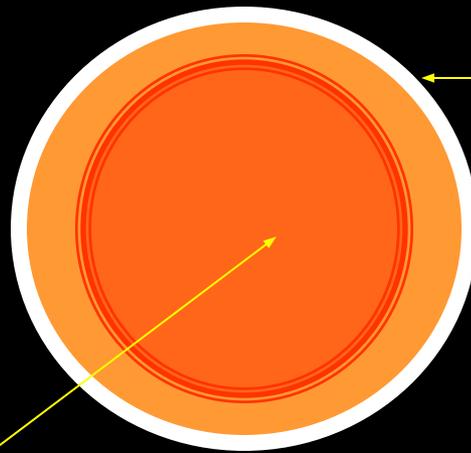
- эфир жирной кислоты и глицерина.
- Синтезируется в печени, жировой ткани, тонкой кишке. -
Поступают в лимфатические сосуды в форме хиломикрон, затем через грудной лимфатический проток в кровоток.
- После приема жирной пищи повышается уровень триглицеридов.
- Нормализация уровня через 12 часов.
- Уровень натощак - истинный уровень триглицеридов.
- Триглицериды - самостоятельный фактор риска.

Холестерин

- в форме свободного стерина, - в форме эфира жирной кислоты.
- Свободный холестерин - компонент всех клеточных мембран.
- Холестерин синтезируется в печени и дистальной части тонкой кишки.
- В плазме, атеросклеротической бляшке, в кишечной лимфе холестерин эстерифицирован.

Дислипидемия

Все липиды транспортируются в виде липопротеинов.



1
Полярная оболочка,
состоящая из
аполипопротеинов,
осуществляющих связь с
рецепторами клетки

2
Неполярное ядро -
триглицериды и
холестерин.

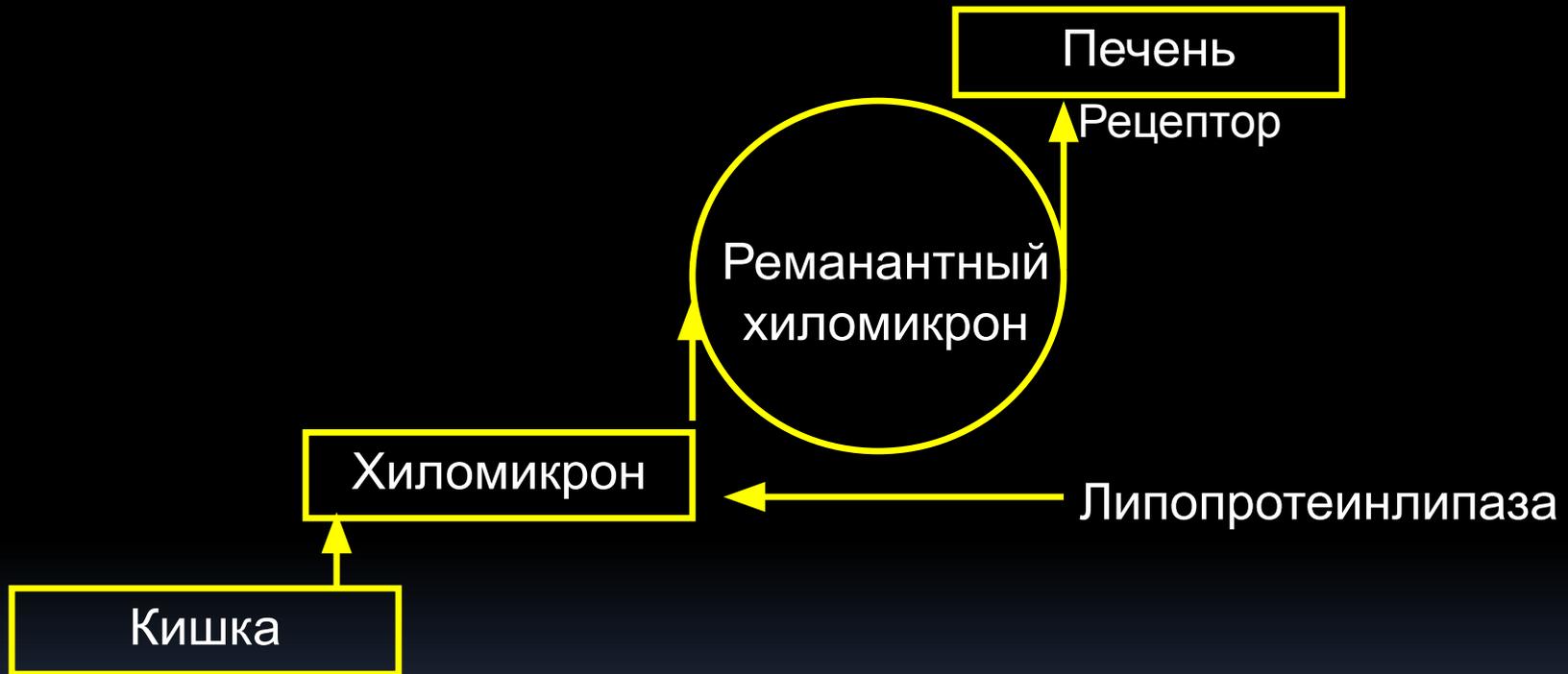
Дислипидемия

Типы липопротеинов

Хиломикроны	Основная функция - перенос пищевых триглицеридов из кишечника в кровяное русло. Через 12 ч. голода не обнаруживаются.
ЛПОНП	Преимущественно для переноса триглицеридов.
ЛППП	Промежуточная форма между ЛПОНП и ЛПНП. В реальной жизни пренебрегают.
ЛПНП	Перенос холестерина
ЛПВП	Ведущая роль в обратном транспорте холестерина
ЛПа	Роль не ясна. Близок к плазминогену. Вызывает агрегацию.

Дислипидемия

Путь липопротеинов в организме.



Путь
триглицеридов и
холестерина

Путь ЛПОНП и ЛПНП - рецептор-
опосредованный.

Дислипидемия

Основные константы липидного обмена.

Липиды	Формула расчета	Норма	Степень гиперлипидемии
ОХС		<200 мг/дл (5,2 ммоль/л)	200-250 - легкая 250-300 - умеренная >300 - высокая
ТГ		<200 мг/дл (2,3 ммоль/л)	
ХС ЛПВП		> 39 мг/дл (1 ммоль/л)	
ХС ЛПНП	$\frac{ОХС - ХСЛПВП - ТГ}{5}$	> 130 мг/дл (< 3,5 ммоль/л)	130-160 легкая 160-190 умеренная > 190 высокая
Индекс атерогенности	$\frac{ОХС - ХСЛПВП}{ХСЛПВП}$	4,5-5.0	

Дислипидемия

Классификация гиперлипидемий (ВОЗ 1970)

Тип гиперлипидемии	ОХС	ХС ЛПНП	ТГ	Нарушение липопротеинов
I	↑	N(↓)	↑ ↑	Избыток хиломикронов
IIa	↑(N)	↑ ↑	N	Избыток ЛПНП
IIб	↑	↑	↑	Избыток ЛПНП, ЛПОНП, (ТГ)
III	↑	N ↓	↑	Избыток ремнантов хиломикронов
IV	↑(N)	N	↑	Избыток ЛПОНП
V	↑	N	↑	Избыток ЛПОНП и хиломикронов

Типичные проявления инфаркта миокарда

— ощущение сильного сдавления или боли за грудиной либо несколько левее или правее от нее

-боль **сжимающая, давящая, раздирающая**

- иррадиация боли в левые надплечье, плечо, руку, реже в шею и нижнюю челюсть, иногда в правую половину плечевого пояса, в межлопаточное пространство.



*В отличие от стенокардии боль при инфаркте миокарда продолжается **более получаса**, обычно несколько часов.*

Принятый нитроглицерин приносит лишь незначительное и кратковременное облегчение.

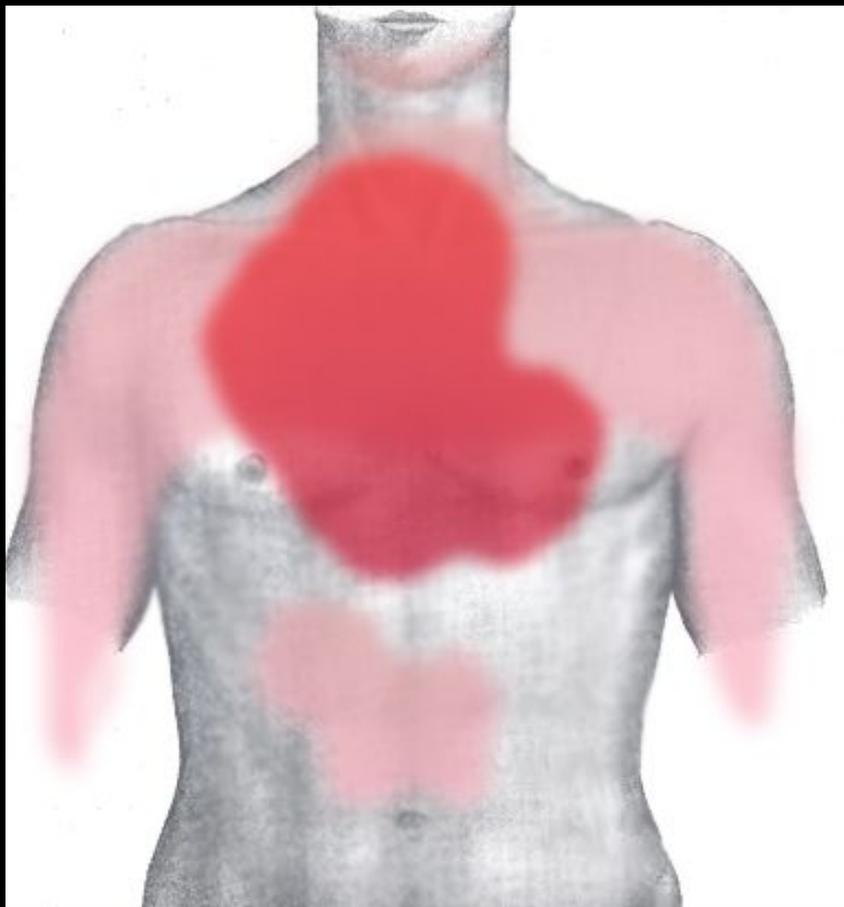
Объективно: кожные покровы и видимые слизистые бледные, возможен акроцианоз.

Перкуторно: левая граница сердца расширена.

Аускультативно:

- ослаблен I или оба тона,
- слабый систолический шум на верхушке и над аортой,
- в 25- 30% случаев возникает ритм галопа,
- первоначально может отмечаться брадикардия, которая затем сменяется нормо- или тахикардией,
- нарушения ритма и проводимости.





Болевые зоны при ИМ: темно-красная = типичная область, светло-красная = другие возможные области.



Вид со спины

Иррадиирующие боли иррадирует в левую руку, левую кисть, в обе кисти, (симптом «браслетов»), левое плечо, левую лопатку, межлопаточную область, шею, нижнюю челюсть, ухо, глотку.

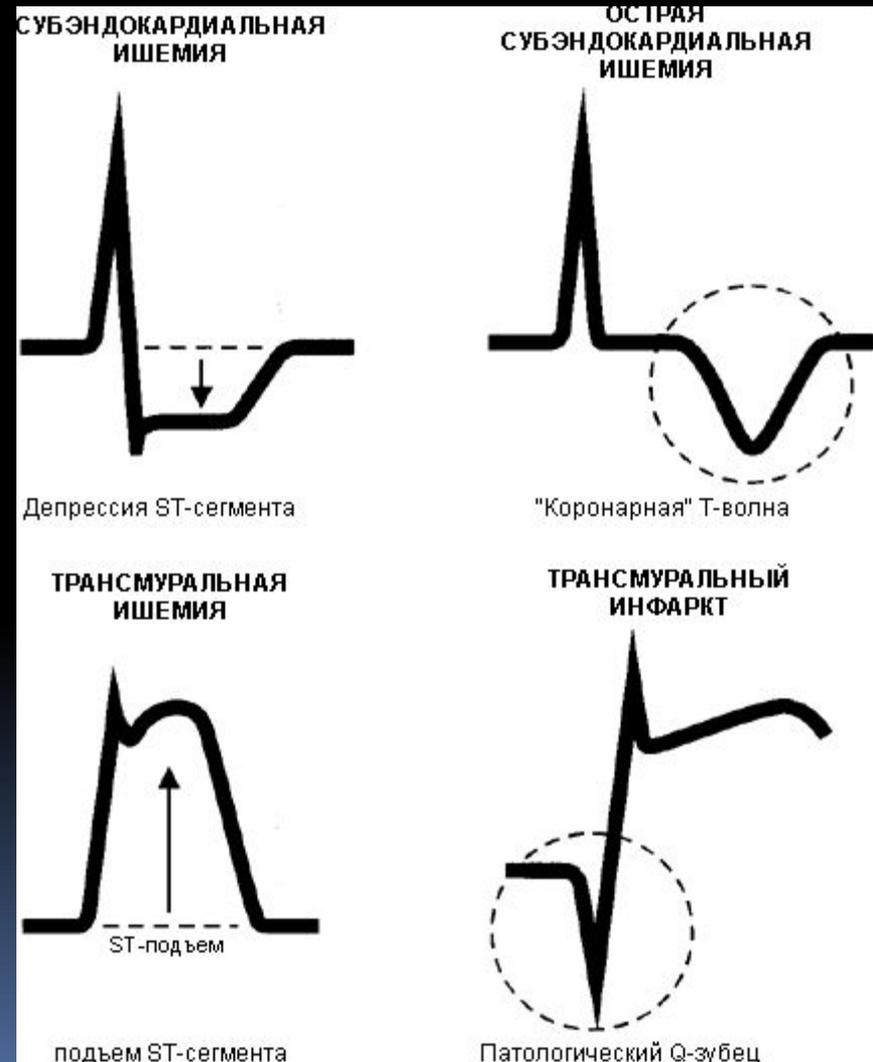
Диагностика ИМ

1. Клиника
2. ЭКГ
3. Лабораторные данные (биомаркеры)
4. ЭхоКГ

ЭКГ при ИМ

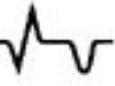
Электрокардиографическими критериями инфаркта миокарда являются изменения, служащие признаками:

- 1) **повреждения** – дугообразный подъем сегмента ST выпуклостью вверх, сливающийся с положительным зубец T или переходящий в отрицательный зубец T (возможна дугообразная депрессия сегмента ST выпуклостью вниз);
- 2) **некроза** – появление патологического зубца Q, уменьшение амплитуды зубца R или исчезновение зубца R и формирование QS;
- 3) **ишемии** – появление отрицательного симметричного зубца T.



Стадии ИМ с зубцом Q

1. **Острейшая.** Подъем ST с обращенной вверх выпуклостью, сливающейся с увеличенным зубцом T (монофазная кривая);
2. **Острая.** Сохраняется монофазная кривая, появляется патологический зубец Q, амплитуда R снижается, ли он исчезает (зубец QS);
3. **Подострая.** ST на изолинии, пат.зубец Q или QS, низкоамплитудный зубец R и отрицательный зубец T;
4. **Хроническая.** Пат.зубец Q, низкоамплитудный зубец R и отрицательный зубец T.

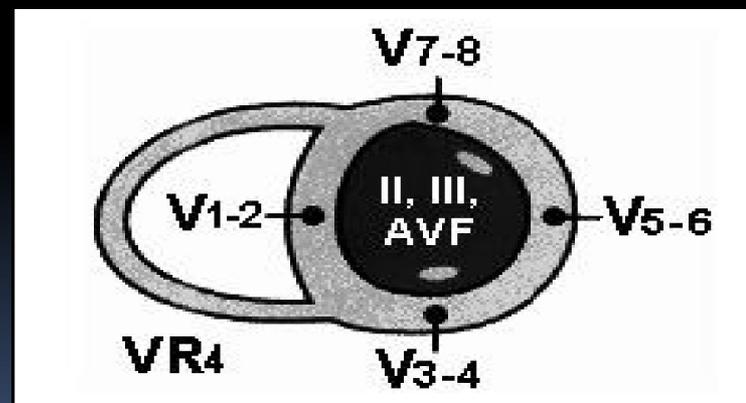
Условия	Острейший	Острый	Текущий/ Рубцующийся	Постин- фарктный кардио- склероз
Трансмуральный ИМ				
Субэндокардиальный ИМ				
Когда? (После развития симптомов)	Минуты/ Часы	Часы/Дни	Дни	Месяцы/ Годы
Как долго продол- жается?	Часы	Дни	Месяцы/ Годы	Годы

Локализация ИМ

Локализация ИМ определяется по характерным изменениям в определенных отведениях ЭКГ. Согласно современным рекомендациям целесообразно вместо «задняя стенка» использовать термин «нижне-базальная стенка» левого желудочка.



2



ЭКГ диагностика ИМ: 1-стенки желудочков, 2- отведения

Биохимические изменения при патологии миокарда.

Ишемия - уменьшение или прекращение снабжения тканей артериальной кровью, что ведет к:

- 1) гипоксии; снижению активности ЦПЭ;
- 2) снижению доставки субстратов в клетки миокарда;
- 3) переходу на анаэробный гликолиз (получение АТФ за счет глюкозы).

Исходя из механизмов развития ишемического необратимого повреждения миокарда, гибель кардиомиоцитов всегда сопровождается утечкой во внеклеточное пространство внутриклеточных компонентов, включая белковые молекулы. Поэтому некроз миокарда любой степени и локализации всегда связан с возрастанием активности (концентрации) ряда традиционно тестируемых ферментов и структурных белков в крови больных инфарктом миокарда.

Ранние маркеры

*Миоглобин
МВ-КФК (сердечная форма
креатинфосфокиназы — КФК)
Сердечная форма белка, связывающего
жирные кислоты*

Поздние маркеры

*Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)
Аспаратаминотрансфераза
(АсАТ)
Сердечные тропонины I и T*



Миоглобин – красный белок в мышцах, принимающий кислород от гемоглобина и хранящий его там до того момента, когда он потребуется для окисления пищевых веществ.

Миоглобин

Миоглобин — дыхательный пигмент, широко представленный в мышечной ткани человека. Молекулярная масса его составляет 18 кДа . Содержание миоглобина при ИМ повышается в сыворотке крови наиболее рано — в пределах 2 ч после возникновения симптомов. Он в неизменном виде выводится мочой и к 24-му часу с момента начала симптомов исчезает из кровотока . Существуют методики, позволяющие определить концентрацию миоглобина в крови в течение 10 мин. Большое содержание миоглобина в скелетной мускулатуре и зависимость его концентрации от функции почек делают его неспецифичным в отношении некроза миокарда и ограничивают его применение для диагностики ИМ. Наиболее целесообразно применение миоглобина для суждения об успехе тромболитической терапии. У больных с успешной реканализацией артерии, кровоснабжающей зону ИМ, концентрация миоглобина в сыворотке крови нарастает уже через 60—90 мин после начала введения фибринолитика

МВ-КФК (сердечная форма креатинфосфокиназы — КФК)
КФК — фермент, широко представленный в мышечной ткани человека. Изолированное определение в крови общей КФК в настоящее время большинством экспертов признано нецелесообразным для диагностики ИМ из-за высокого содержания этого фермента в скелетной мускулатуре и низкой специфичности в отношении некроза миокарда. МВ-изоформа КФК — это гетеродимер с молекулярной массой 86 кДа. Скелетные мышцы содержат мышечную форму КФК (ММ-КФК) и менее 3% сердечной формы (МВ-КФК). МД-КФК при ИМ появляется в сыворотке крови через 3—4 ч после начала симптомов и достигает диагностически значимого уровня к 4—6-му часу. Повышенный ее уровень сохраняется 48—72 ч. Доля МВ-КФК среди общей КФК, превышающая 5—6%, является специфичным признаком некроза миокарда. Однако хроническая почечная недостаточность, травматичные операции, гипотиреоз, некоторые онкологические заболевания, инсульты, миастении могут привести к повышенному уровню МВ-КФК в крови и гипердиагностике ИМ. При использовании МВ-КФК для диагностики ИМ необходимо повторно определять концентрацию этого маркера в крови. Экспертами Европейского кардиологического общества (ЕКО) в настоящее время считается предпочтительным для диагностики ИМ определять массу МВ-КФК, а не активность этого фермента в крови

Опубликованы результаты нескольких исследований, демонстрирующие преимущества определения содержания сБСЖК перед определением другого раннего маркера некроза миокарда — миоглобина. Кинетика содержания БСЖК в крови больных ИМ сходна с кинетикой миоглобина. Его содержание при ИМ повышается в первые 3 ч после начала симптомов и возвращается к нормальному значению через 12—24 ч. Несмотря на то что содержание сБСЖК в миокарде меньше, чем содержание миоглобина (0,5 мг/кг против 2,5 мг/кг), минимальная определяемая концентрация сБСЖК в 15 раз ниже, чем минимальная определяемая концентрация миоглобина (2 мкг/л против 32 мкг/л). Этим обусловлено преимущество в чувствительности сБСЖК по сравнению с миоглобином при выявлении некроза миокарда.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)

ЛДГ — цитозольный белок с молекулярной массой 135 кДа, использующийся в клинической практике на протяжении четырех десятилетий. ЛДГ имеет пять изоэнзимов. В сердечной мышце содержится преимущественно изоэнзим ЛДГ-1. При ИМ концентрация ЛДГ начинает превышать нормальный уровень через 14—48 ч после начала симптомов, достигает максимального значения на 3—6-е сутки заболевания и возвращается к норме на 7—14-е сутки болезни. ЛДГ-1 была обнаружена также в эритроцитах, почках, мозге, желудке, повышение концентрации этого белка в крови больных далеко не всегда связано с некрозом миокарда. Отношение ЛДГ-1/ЛДГ-2, превышающее 0,76, обладает 90% специфичностью при выявлении некроза миокарда. Это соотношение может увеличиваться и в случае отсутствия ИМ, если у больного имеются массивный гемолиз, мегалобластическая анемия, распространенное повреждение скелетных мышц, тяжелое заболевание печени [40]. Из-за позднего повышения концентрации ЛДГ в сыворотке крови этот маркер не применяется для ранней диагностики ИМ и суждения об успехе тромболитической терапии, однако ЛДГ длительно использовалась для диагностики ИМ в поздние сроки заболевания.

Аспаратаминоотрансфераза (АсАТ)

АсАТ несколько десятилетий используется для диагностики ИМ. У больных ИМ уровень АсАТ превышает норму через 8—12 ч после начала боли, достигает максимального значения к 24—36-му часу и возвращается к норме за 3—4 дня. Большое количество этого фермента содержится в тканях печени, что сильно снижает его специфичность в отношении некроза миокарда [6, 9]. АсАТ неудобна как для ранней, так и для поздней диагностики ИМ, она используется только в сочетании с более чувствительными и специфичными маркерами. Низкая специфичность в отношении некроза миокарда послужила причиной того, что использование этого маркера, как и ЛДГ, для диагностики ИМ в настоящее время также признано нецелесообразным

Тропонины J и T (TrJ и TrT) - являются компонентами контрактильного аппарата мышечных клеток и в составе тропинд-тропомиозинового комплекса участвуют в образовании тонких филаментов как скелетных мышц, так и миокарда. Оба тропонина существуют в виде нескольких изоформ, причем кардиальные изоформы имеют уникальные последовательности аминокислот, отличающие их от других мышечных изоформ, что и делает эти протеины абсолютно специфичными для миокарда. Мышечная и миокардиальная изоформы TrC идентичны, следовательно, не являются специфичными для миокарда, и поэтому не используется в качестве маркеров. Таким образом, кардиальные TrJ и TrT имеют в своей структуре специфические участки, что представляет идеальную возможность для их иммуно-химического тестирования с помощью моноклональных антител. Уже в 1-е сутки при инфаркте миокарда в сыворотке крови концентрации Tr и TrT, специфичных для миокардиоцитов, повышается в 100-250 раз, что позволяет считать определение концентрации наиболее специфическими тестами при лабораторной диагностике инфаркта миокарда.



Время повышения уровня маркеров некроза при ИМ

Маркер	Начало (ч)	Пик(ч)	Длительность (сут)
Креатинкиназа МВ	3-12	24	2-3
Тропонин I	3-12	24	4-7
Тропонин T	3-12	12-48	10-14
Миоглобин	1-4	6-7	1

Неспецифические показатели резорбционно-некротического синдрома

ПОКАЗАТЕЛИ	СРОКИ ПОВЫШЕНИЯ В КРОВИ			НОРМА
	НАЧАЛО	МАКСИМУМ	ДЛИТЕЛЬНОСТЬ	
КФК	3 - 8 ч	24 – 36 ч	3 – 6 дней	10 – 195 МЕ/л
ЛДГ	8 -10 ч	24 -72 ч	10 - 12 дней	240-480 МЕ/л
АСТ	6 – 8 ч	24 -36 ч	5 – 6 дней	0,1 – 0,45 мкмоль/(ч*мл)
t тела	1-2-е суток	2-3 сутки	3-10 дней	Не выше 37
Лейкоцитоз в ОАК	3 -4 ч	2 – 3 сутки	3 – 7 дней	4,0-8,0*10 ⁹ /л
СОЭ	2-3 день	8 -12 день	3-4 недели	До 15 мм/ч
СЕРМУКОИД	1-е сутки		10-14 дней	0,22-0,28 г/л
СИАЛОВЫЕ КИСЛОТЫ	24ч	5-10 сутки	1-2 месяца	0,13-0,2 ед
ГАПТОГЛОБИН	2-е сутки	3-и сутки	1-2 недели	0,28-1,9г/л
ФИБРИНОГЕН	48ч	3-5 суток	1-2 недели	2-4 г/л