

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ – СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ
ТА ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ

Н. С. Михайловська, Т. М. Ромальо Роке, О. С. Нестерова

**СУЧАСНІ ЛАБОРАТОРНІ МЕТОДИ
ДІАГНОСТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-
СУДИННОЇ СИСТЕМИ**

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

для студентів III курсу

спеціальності 224 «Технології медичної діагностики

та лікування»



Запоріжжя

2023

УДК 616.1-074(075.8)

М 69

Затверджено на засіданні Центральної методичної ради ЗДМФУ

(протокол № 2 від 25.05.2023 р.)

та рекомендовано для використання в освітньому процесі

Автори:

Н. С. Михайловська – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри загальної практики - сімейної медицини та внутрішніх хвороб ЗДМФУ;

Т. М. Ромальо Роке – асистент кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб ЗДМФУ;

О. С. Нестерова – асистент кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб ЗДМФУ.

Рецензенти:

С. Я. Доценко – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб ЗДМФУ;

П. П. Бідзіля – д-р мед. наук, доцент кафедри внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини ЗДМФУ.

Михайловська Н. С.

М69

Сучасні лабораторні методи діагностики захворювань серцево-судинної системи : навч. посіб. для студентів III курсу мед. ф-ту, спец. 224 «Технології медичної діагностики та лікування», за програмою навч. дисципліни «Внутрішня медицина з оцінкою результатів досліджень» / Н. С. Михайловська, Т.М. Ромальо Роке, О.С. Нестерова – Запоріжжя : ЗДМФУ, 2023. – 111 с.

Навчальний посібник до практичних занять та самостійної роботи студентів складено відповідно до програми навчальної дисципліни «Внутрішня медицина з оцінкою результатів досліджень». У навчальному посібнику наведено особливості змін лабораторних показників при найбільш поширених серцево-судинних захворюваннях. Видання має на меті сприяти кращому засвоєнню теоретичних знань студентами III курсу медичного факультету під час підготовки до практичних занять та підсумкового контролю з відповідної теми.

УДК 616.1-074(075.8)

©Михайловська Н. С., Ромальо Роке Т.М.,
Нестерова О.С., 2023.

©Запорізький державний медико-
фармацевтичний університет, 2023.

ЗМІСТ

Передмова	5
Лабораторні методи дослідження як комплексна складова діагностики, лікування і профілактики серцево-судинних захворювань	6
Маркери ризику розвитку серцево-судинних захворювань	9
Перелік лабораторних показників, включених у стандарти обстеження кардіологічних хворих	11
Особливості змін показників загального аналізу крові і сечі при кардіальній патології	13
загальний аналіз крові	13
загальний аналіз сечі	15
Особливості змін біохімічного аналізу крові і сечі при кардіальній патології	16
Клінічна оцінка біомаркерів дисліпопротеїнемії та модифікації ліпопротеїнів	19
аполіпопротеїни	24
загальний ХС, ТГ, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПДНЩ	27
клінічна оцінка маркерів дисліпопротеїнемії в діагностиці атеросклерозу та їх прогностичне значення	33
Клінічна оцінка маркерів пошкодження міокарда в діагностиці ішемічної хвороби серця (ішемії і некрозу серцевого м'яза)	44
креатинфосфокіназа-МВ	48
міоглобін	51
тропонін I	53
аспартатамінотрансфераза (АСТ)	56
лактатдегідрогеназа (ЛДГ)	57
глікогенфосфорилаза-ВВ	59
клінічна оцінка лабораторних показників у діагностиці гострого інфаркту міокарда	60
Клінічна оцінка маркерів ранньої діагностики серцевої недостатності та функціонального перевантаження міокарда	64
натрійуретичні пептиди	64
мозковий натрійуретичний пептид (BNP)	64
Nt-proBNP	66
передсердний натрійуретичний пептид (ANP)	67
Клінічна оцінка біомаркерів системи тромбоутворення та	

діагностики тромбозів	69
D-димер	69
Клінічна оцінка маркерів дисфункції ендотелію	72
гомоцистеїн	72
мікроальбумінурія (МАУ)	76
фактор фон Віллебранда	79
ендотелін	80
Клінічна оцінка біомаркера системного запалення	84
С-реактивний білок	84
Клінічна оцінка судинно-тромбоцитарного гемостазу та показників коагулограми в кардіологічній практиці	96
Особливості змін лабораторних показників при найбільш поширених кардіологічних захворюваннях і станах	101
Тестові завдання	104
Рекомендована література	110

ПЕРЕДМОВА

Лабораторні дослідження – найважливіший компонент діагностики захворювання. Низка хвороб виявляється виключно лабораторним способом. Алгоритм кардіологічного обстеження визначається лікарем, залежно від клінічної ситуації. Основою клінічної діагностики є лабораторна діагностика. Результати лабораторних досліджень у поєднанні з інструментальними, ультразвуковими та іншими методами діагностики дозволяють з найвищою точністю визначити всі особливості захворювання та призначити максимально ефективно та дієве лікування. І хоча для більшості пацієнтів вони залишаються невидимою стороною лікування, саме їх результати є підставою для 80% рішень, які приймають лікарі. Проведення оптимального комплексу лабораторних досліджень дозволяє у багато разів скоротити витрати на лікування тяжких ускладнень та хронічних форм серцево-судинних хвороб.

Навчальний посібник розроблено розроблено у відповідності до робочої програми «Внутрішня медицина з оцінкою результатів досліджень» для спеціальності 224 «Технології медичної діагностики та лікування». У навчальному посібнику наведені особливості змін лабораторних показників при найбільш поширених кардіологічних захворюваннях. Необхідність створення такого посібника зумовлена недостатньою кількістю навчально-методичних матеріалів, які б цілком відповідали основним розділам програми з навчальної дисципліни «Внутрішня медицина з оцінкою результатів досліджень».

Джерело зображення на обкладинці: <https://doktor-servis.uz>.

Навчальний посібник може бути рекомендований для студентів ЗВО IV рівня акредитації при вивченні відповідної теми, інтернам, лікарям - лаборантам та лікарям будь-якої спеціальності.

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ПРИ НАЙБІЛЬШ ПОШИРЕНИХ КАРДІОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Лабораторні методи дослідження як комплексна складова діагностики, лікування і профілактики серцево-судинних захворювань

Результати лабораторних досліджень, без характерної клінічної картини, без інструментальних даних, часом узяті одноразово, ні про що не свідчать.

Лабораторні методи дослідження є комплексною складовою діагностики, лікування і профілактики серцево-судинних захворювань.

Практично всі серцево-судинні захворювання і стани (в тому числі вроджені та набуті вади серця, порушення серцевого ритму та провідності, кардіоміопатії, рідкісні захворювання) вимагають необхідності проведення лабораторних обстежень [1].

Варто зазначити, що більшість серцево-судинних захворювань протікають у поєднанні з іншими захворюваннями (цукровим діабетом, подагрою, захворюваннями нирок та ін.), що вимагає розширення спектра лабораторної діагностики й збільшення обсягу лабораторних обстежень.

Нижче наведено неспецифічні біохімічні показники крові та особливості їх змін при серцево-судинних захворюваннях.

Загальний білок (норма – 65-85 г/л). Показник вмісту всіх білків у крові, більш детальне співвідношення окремих білків, що допомагають у діагностиці захворювань серця, визначають у протеїнограмі [9].

Протеїнограма – спектр різних білків (альбумін, α_1 -, α_2 -, β -, γ -глобуліни, альбумін-глобуліновий індекс), які входять до складу крові, і при різних станах (гостре пошкодження міокарда, запалення, опіки, онкологічні захворювання та ін.) їх співвідношення може змінюватися. Підвищення α_1 - і α_2 -глобулінів має місце у хворих з обширним інфарктом міокарда.

Підвищення кількості γ -глобуліну може бути пов'язано з надлишковим накопиченням в організмі кардіальних антитіл і передувати виникненню постінфарктного синдрому (синдрому Дреслера). Тривалий високий вміст α_2 -глобулінів (протягом місяця) вказує на слабку інтенсивність репаративних процесів у зоні некрозу, що обумовлює затяжний перебіг ІМ і обтяжує прогноз захворювання [4].

Білірубін загальний (норма – 8,6-20,5 мколь/л). Один із показників роботи печінки, зокрема пігментного обміну; при серцевій патології, в чистому вигляді, інформації про захворювання серцево-судинної системи не несе.

Сечовина (норма – 2,5-8,3 моль/л). У більшості випадків є оцінкою роботи нирок і завжди розглядається в поєднанні з таким показником, як креатинін.

Креатинін (норма – 44-106 мкмоль/л). Продукт білкового обміну, який залежить не тільки від кількості білка в організмі, але й швидкості його обмінних процесів [2].

Електроліти – головним чином представлені іонами K^+ (норма – 3,6-5,2 ммоль/л), Na^+ (норма – 135-145 ммоль/л), Cl^- (норма – 100-106 ммоль/л), Ca^{2+} (норма – 2,15-2,5 ммоль/л). Підвищена кількість калію в сироватці може супроводжуватися клінічно порушеннями ритму серцевої діяльності. Можуть розвинути атріовентрикулярні блокади, синдром передчасного збудження шлуночків, мерехтіння шлуночків, а також можлива зупинка серця. Тому хворим із порушеннями ритму серця необхідно контролювати вміст в організмі іонів K^+ . З іншого боку, зниження калію в крові також може призвести до несприятливих наслідків. Зниження рівня іонів натрію може супроводжуватися розвитком серцевої недостатності [1].

Глюкоза сироватки крові (норма – 3,3-5,5 ммоль/л). Перевищення рівня глюкози, що повторюється в кількох аналізах, може свідчити про розвиток цукрового діабету. Результат іншого аналізу – глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) – дозволяє оцінити ступінь компенсації вуглеводного

обміну в пацієнта за останні 3 місяці. Це важливо з тієї причини, що в разі первинно виявленого ЦД уже в 11% осіб є ураження провідної системи серця. Іншим ускладненням ЦД є ураження судин не тільки магістрального типу, але й дрібних [9].

Показники КЛБ (кислотно-лужного балансу) – мають опосередкований вплив на стан серцево-судинної системи за рахунок змін гомеостазу та важливі насамперед для корекції призначеного лікування.

Дані про найбільш важливі лабораторні показники при серцево-судинній патології представлені в наступних розділах.

МАРКЕРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Виявлено такі фактори, що сприяють розвитку й прогресуванню ІХС: підвищений рівень у плазмі крові холестерину, особливо що міститься в ліпопротеїнах низької щільності, знижений рівень ХС-ліпопротеїнів високої щільності, підвищений рівень тригліцеридів, паління, високий артеріальний тиск, низька фізична активність, надмірна маса тіла, зловживання алкоголем [2].

Серйозними факторами, що підвищують ризик несприятливого розвитку ССЗ, є:

- цукровий діабет;
- прояви тромбофілії;
- запальні та оксидативний процеси, які пошкоджують судинний ендотелій.

При визначенні ступеня ризику розвитку ІХС необхідно враховувати, що більшість факторів ризику взаємопов'язані й при одночасній дії посилюють вплив один на одного, тим самим різко підвищуючи ймовірність небажаних подій [1].

До маркерів ризику серцево-судинних захворювань відносять як такі, що вже стали традиційними, так і низку нових лабораторних тестів, зокрема:

- Аполіпопротеїн А.
- Загальний ХС, ТГ, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПДНЩ.
- Окислені ЛПНЩ і антитіла до них.
- Гомоцистеїн.
- Високочутливий С-реактивний білок.
- Антитіла до кардіоліпіну.
- Антиміокардіальні антитіла.
- Матриксний білок, що містить γ -карбоксихлутамат.
- Білок амілоїду А, сироватковий.
- Неоптерин.
- Супероксиддисмутаза.

- Показники перекисного окислення ліпідів.
- Оксид азоту.
- Асиметричний диметиларгінін.
- Матриксні металопротеїнази.
- Секреторна фосфоліпаза А₂ типу ПА.
- PAPP-A.
- sCD40L.
- Простациклін і тромбоксан.
- Кластерин.
- Галектин-3.
- Проінсулін.
- Каспаза-8.
- Васкулоендотеліальний фактор росту і фактор росту фібробластів.

Ряд вищезазначених показників вимагає сучасного обладнання й реактивів. Вони здебільшого використовуються в наукових дослідженнях, однак за необхідності лікар, знаючи про них, може використати для діагностики й контролю за лікуванням, що проводиться [9].

ПЕРЕЛІК ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ, ВКЛЮЧЕНИХ У СТАНДАРТИ ОБСТЕЖЕННЯ КАРДІОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

Залежно від мети перелік лабораторних показників, включених у стандарти обстеження кардіологічних хворих, може мати свої особливості.

Так, у лабораторний профіль скринінгу кардіологічного ризику входять такі аналізи:

- Холестерин загальний.
- Холестерин-ЛПВЩ.
- Холестерин-ЛПНЩ.
- Тригліцериди.
- Фібриноген.
- С-реактивний білок (високочутливий hs-СРБ).
- Протромбін, МНВ.
- Калій (K⁺), Натрій (Na⁺), Хлор (Cl⁻).

У профіль гострого коронарного синдрому входять такі аналізи:

- Креатинкіназа [1].
- Креатинкіназа-МВ.
- Лактатдегідрогеназа-1.
- Тропонін І.
- АлАТ.
- АсАТ.
- Міоглобін.

Основними загальними методами діагностики та функціонального контролю, що застосовуються в кардіологічних хворих, є такі лабораторні методи дослідження:

- Загальний аналіз крові і сечі.
- Біохімічний аналіз крові на кардіоспецифічні ферменти (КФК загальна і МВ КФК, ЛДГ та її фракції).
- АсАТ.
- АлАТ.

- Ліпіди крові (холестерин загальний, тригліцериди, α -холестерин).
- Електроліти крові.
- Цукор крові.
- Дослідження системи гемостазу [9].

При станах після аортокоронарного шунтування або балонної ангіопластики обов'язковими є:

- Аналіз крові і сечі загальний.
- Біохімічний аналіз крові на кардіоспецифічні ферменти.
- Ліпідний спектр крові.
- Глюкоза крові [2].

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією стандартними лабораторними методами дослідження є:

- Загальний аналіз крові і сечі.
- Аналіз сечі за Нечипоренком, Зимницьким.
- Аналіз сечі на мікрофлору й чутливість до антибіотиків.
- Біохімічний аналіз крові на сечовину, креатинін, сечову кислоту, електроліти, ліпідний профіль.
- Гормональний профіль.

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ЗАГАЛЬНОГО АНАЛІЗУ КРОВІ І СЕЧІ ПРИ КАРДІАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ

Органи кровотворення чуйно реагують на токсичні, інфекційні та інші впливи зміною кількісного та якісного складу периферичної крові. Підрахунок еритроцитів і визначення вмісту гемоглобіну в периферичній крові мають важливе діагностичне значення під час оцінки загального стану, тяжкості й перебігу захворювання в кардіологічного хворого [1].

Загальний аналіз крові

Найбільш часто аналіз крові використовується для оцінки таких патологічних станів:

1. Гострий інфаркт міокарда.
2. Атеросклероз і дисліпопротеїдемії.
3. Артеріальна гіпертензія.
4. Бактеріальний ендокардит, міокардит, перикардит.
5. Порушення згортання крові й тромбоцитарно-судинного гемостазу.
6. ДВЗ-синдром.

Загальна кількість еритроцитів може зменшуватись у пацієнтів із хронічними захворюваннями серця, при цьому в них з'являються кардіальні скарги: за груднинний біль, поколювання, стискання за грудниною [2].

Рівень гемоглобіну відображає насичення червоних кров'яних тілець особливим білком – гемоглобіном, який зв'язує кисень і бере участь у перенесенні його тканинам. У разі низьких цифр гемоглобіну тканини, в тому числі міокард, відчувають кисневий «голод», на тлі чого розвивається ішемія, що нерідко, за наявних передумов, може призвести до розвитку інфаркту міокарда (ІМ) [9].

При ІМ зміни в клінічному аналізі крові з'являються через 1-2 доби ГІМ і характеризуються лейкоцитозом, лімфопенією і збільшенням швидкості осідання еритроцитів. Лейкоцитоз найбільш виражений через 2-4 доби, може досягати високих цифр ($15-20 \times 10^9/\text{л}$) і нормалізуватись через тиждень. При цьому деякі автори вказують на паралелі між рівнем

лейкоцитів і розмірами некрозу серцевого м'яза. Водночас лейкоцитоз може бути відсутнім при ареактивному стані і в осіб літнього віку. Підвищення рівня лейкоцитів може спостерігатися при гострому перикардиті, аневризмі серця. Відзначаються зміни в лейкоцитарній формулі в бік збільшення полінуклеарних клітин. Вважається, що лейкоцитоз розвивається у відповідь на стрес (підвищення рівня катехоламінів і глюкокортикоїдів у крові) та/або некроз кардіоміоцитів. Ступінь вираженості лейкоцитозу корелює з об'ємом ушкодження міокарда. Якщо лейкоцитоз зберігається більше тижня, можна запідозрити розвиток супутньої інфекції, раннього синдрому Дреслера або емболічних ускладнень. Лейкоцитоз зустрічається частіше, ніж субфебрилітет і, як правило, передує останньому [1].

Лімфоцитопенія (кількість лімфоцитів менше 20% загальної кількості лейкоцитів), особливо в поєднанні з підвищенням у крові МВ-фракції креатинфосфокінази, допомагає встановити діагноз ГІМ у хворих без динаміки ЕКГ.

Зміни в лейкоцитарній формулі крові найчастіше є показником запального процесу й ступеня його вираженості. При гострому інфаркті міокарда до кінця першої доби може бути нейтрофілоз із зсувом уліво. Еозинофіли при ГІМ можуть знижуватися аж до їх зникнення, але потім, у міру регенерації міокарда, їх кількість зростає в периферичній крові. Збільшення нейтрофілів спостерігається також і при гострому перикардиті [4].

Важливе клінічне значення надається швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Швидкість осідання еритроцитів у разі гострого пошкодження міокарда починає зростати протягом перших трьох діб, зберігаючи високі значення впродовж 3-4 тижнів, рідше – довше. При цьому необхідно враховувати й вихідне її значення, адже в дорослих можливе підвищення ШОЕ за рахунок супутньої патології. Повернення до норми вказує на закінчення неспецифічного запалення в зоні некрозу. У результаті того, що ШОЕ починає зростати протягом перших трьох діб, залишаючись на цьому

рівні надалі, а лейкоцити крові наприкінці першого тижня або з початку другого мають тенденцію до зниження, утворюються своєрідні «ножиці» з цих двох показників [1].

Підвищення ШОЕ відзначається і при гострому перикардиті, аневризмі серця. Підвищення ШОЕ спостерігається практично при всіх запальних і автоімунних захворюваннях. У цілому збільшення ШОЕ відображає активність запального процесу, але повного паралелізму між тяжкістю серцевого захворювання й величиною ШОЕ немає. У ряді випадків активний запальний процес може протікати при нормальній ШОЕ. Зниження ШОЕ часто виявляється при вроджених вадах серця та серцевій недостатності, що супроводжуються компенсаторною поліцитемією [8].

Загальний аналіз сечі

Здоровий організм виводить сечею близько 75-80% введеної з їжею і питвом води. При серцевій недостатності частина води затримується в тканинах, а добова кількість сечі зменшується. У таких хворих відзначається ніктурія. При поліпшенні роботи серця, при спаді набряків кількість сечі різко збільшується. Після нападу грудної жаби і пароксизмальної тахікардії часто спостерігається виділення дуже великої кількості сечі низької відносної щільності (до 1002) й абсолютно безбарвної (*urina spastica*). Аналіз сечі при застійній нирці дає підвищення відносної щільності, зниження кількості хлориду натрію, збільшення кількості сечокислих солей. Із патологічних домішок відзначається білок до 1-3 г/л і гіалінові циліндри. Кількість білка дуже легко й швидко змінюється паралельно ступеню недостатності. Еритроцити також можуть з'явитися в сечі при застійній нирці. Наявність їх за відсутності недостатності серця вказує на можливість осередкового нефриту, який, як правило, ускладнює септичні ендокардити [9].

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН БІОХІМІЧНОГО АНАЛІЗУ КРОВІ І СЕЧІ ПРИ КАРДІАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ

Біохімічні дослідження крові при кардіальній патології часто мають провідне значення у встановленні та обґрунтуванні діагнозу. Найбільш важливі результати цих досліджень викладені в подальших розділах посібника. Вважають, що не менше ніж у 60-70%, а за деякими оцінками і у 80% усіх діагностичних висновків рішення приймають за результатами клініко-лабораторних досліджень – від встановлення діагнозу до вибору терапії та визначення прогнозу. Великий прогрес у цьому напрямку досягнуто в кардіології завдяки розробці досить простих, але водночас високочутливих і специфічних маркерів пошкодження міокарда. До них насамперед слід віднести кардіотропоніни, мозковий натрійуретичний пептид, серцевий білок, що зв'язує вільні жирні кислоти, а також маркери ризику невідкладних станів у кардіології. До останніх, поряд із показниками ліпопротеїнового обміну, можна віднести цілий ряд прозапальних та інших маркерів, що характеризують нестабільність судинної стінки в ділянці атеросклеротичної бляшки, а також процеси ремоделювання в міокарді. Основні уявлення про біохімічні маркери в кардіології базуються на сучасній теорії патогенезу серцево-судинних захворювань [9].

Усі біохімічні маркери при серцево-судинній патології поділяють на:

1. Біомаркери дисліпідемії та модифікації ліпопротеїдів.
2. Маркери нестабільності й пошкодження атеросклеротичної бляшки.
3. Прозапальні маркери.
4. Маркери ішемії і некрозу серцевого м'яза.
5. Маркери дисфункції міокарда.
6. Маркери тромбоутворення й фібринолізу.
7. Маркери ремоделювання.

Практично кожен із зазначених маркерів має чітке патогенетичне обґрунтування його застосування з діагностичною метою. Для визначення

більшості з них випускаються спеціальні тест-системи [1]. Однак із практичної точки зору найбільш важливим для будь-якого потенційного біомаркера є відомості про його діагностичну ефективність, отримані в дослідженнях із високим рівнем доказовості. Якщо розглянути кардіальні біомаркери з цієї позиції, то висока діагностична ефективність, підтверджена в 3-5 популяційних дослідженнях (рівень доказовості А, В), показана тільки для обмеженого числа показників. Безумовно, до них відносяться серцеві тропоніни, ізоформа МВ-креатинкінази, міоглобін, Н-FABP, NTproBNP і hsCRP. Останні два маркери не є прямими показниками некрозу, однак вони характеризують: перший – функціональний стан міокарда, а другий – високочутливий маркер запалення, що супроводжує як дестабілізацію атеросклеротичної бляшки, так і пошкодження міокарда [4].

Впровадження всіх вищеперерахованих маркерів у клінічну практику досить сильно вплинуло на звичні визначення таких нозологічних одиниць, як інфаркт міокарда та нестабільна стенокардія. Поряд із цим багато з традиційно використовуваних кардіомаркерів ІМ через свою низьку чутливість і специфічність підуть (принаймні повинні піти) в минуле. Це стосується активності креатинкінази, ізоформ лактатдегідрогенази, аспартаттрансамінази, визначення яких для діагностики ІМ на сьогодні не рекомендується [1].

У діагностиці захворювань серцево-судинної системи та при проведенні диференціального діагнозу використовують значення таких біохімічних показників, як:

- протеїнограма (загальний білок, альбуміни, α 1-, α 2-, β -, γ -глобуліни, альбумін-глобуліновий індекс);
- білірубін (загальний, прямий, непрямий);
- АлАТ, АсАТ;
- креатинін, сечовина крові;
- показники електролітного балансу крові;
- глюкоза крові;

- показники кислотно-лужного балансу;
- ліпідний спектор крові;
- коагулограма.

Біохімічний аналіз сечі не має широкого використання в кардіологічній практиці через низьку інформативну цінність [4].

КЛІНІЧНА ОЦІНКА БІОМАРКЕРІВ ДИСЛІПОПРОТЕЇНЕМІЇ ТА МОДИФІКАЦІЇ ЛІПОПРОТЕЇНІВ

Незважаючи на структурну подібність, ліпопротеїни відрізняються співвідношенням складових ядра, типом апопротеїнів (А, В, С, D, Е), розмірами та щільністю комплексів, а також електрофоретичною рухливістю. За допомогою ультрацентрифугування плазми розрізняють 5 основних класів ЛП: ліпопротеїни високої щільності, низької щільності, проміжної щільності, дуже низької щільності, а також хіломікрони [9].

ЛПДНЩ — це проміжна форма ЛПНЩ. Вони утворюються в печінці, містять у ядрі переважно ТГ (як і хіломікрони) і під впливом ліпопротеїнліпази жирової тканини та м'язів за 2-4 години перетворюються на ЛППЩ. Ядро останніх містить багато ефірів холестерину. Катаболізм їх у печінці (в т.ч. під впливом печінкової ліпопротеїнліпази) приводить до утворення ЛПНЩ: вміст ефірів холестерину в ядрі зростає, вміст ТГ зменшується, в оболонці визначаються переважно апоВ-100 та апоЕ.

Основні класи ліпопротеїнів представлені на рис. 1.





ОСНОВНІ КЛАСИ ЛІПОПРОТЕЇНІВ				
	<i>ЛПВЩ</i>	<i>ЛПНЩ</i>	<i>ЛПДНЩ</i>	<i>Хіломікрони</i>
<i>Апопротеїни</i>	А-I, А-II, Е, Сs	В-100	В-100, Сs, Е	В-48, Сs, Е, А-I, А-II
<i>Ліпіди ядра</i>	Ефіри холестерину	Ефіри холестерину	Тригліцериди	Тригліцериди
<i>Відносний розмір</i>				

Рис. 1. Основні класи ліпопротеїнів

Джерело зображення: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-10261>

Ліпопротеїни різних класів певним чином беруть участь у метаболізмі ліпідів, здійснюючи такі функції:

1. Хіломікрони – транспорт від кишечника до периферичних тканин.
2. Ліпопротеїни дуже низької щільності – транспортують ендогенні тригліцериди [11].
3. Ліпопротеїни проміжної щільності – є попередниками ліпопротеїнів низької щільності (зберігаються протягом кількох хвилин).
4. Ліпопротеїни низької щільності – транспортують холестерин до периферичних тканин (прямий шлях).
5. Ліпопротеїни високої щільності – забезпечують транспорт холестерину до печінки (зворотний шлях).

Для характеристики гіперліпідопроतेїдемій у клінічній практиці зазвичай використовують класифікацію Фредриксона (Fredrickson D., 1985), згідно з якою розрізняють 5 типів (табл.1). Слід додати, що класифікація ГЛП за Фредриксоном не вичерпує всіх клінічних ситуацій, пов'язаних із порушенням ліпідного обміну [9].

Таблиця 1

Класифікація гіперліпідопроतेїдемій

Класифікація дисліпідемій за Фредриксоном (WHO)					
Фенотип	Надлишок ліпопротеїнів	ХС сироватки	ТГ сироватки	Атерогенність	Поширеність
I	Хіломікрони	Норма чи ↑	↑↑↑↑	Не відмічено	Рідко
IIa	ЛПНЩ	↑↑	Норма	+++	Часто
IIb	ЛПНЩ та ЛПДНЩ	↑↑	↑↑	+++	Часто
III	ЛППЩ	↑↑	↑↑↑	+++	Помірно
IV	ЛПДНЩ	Норма чи ↑	↑↑	+	Часто
V	ЛПДНЩ та хіломікрони	Норма чи ↑	↑↑↑↑	+	Рідко

ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності; ЛППЩ – ліпопротеїни проміжної щільності; ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності; вміст ліпопротеїнів високої щільності не враховується в класифікації Фредриксона.

Джерело зображення: <https://health-ua.com/article/18397>

Класифікація Фредриксона була першою класифікацією дисліпідемій. В її основу було покладено оцінку вмісту в плазмі різних фракцій ліпопротеїнів, проте ані етіологія порушень, ані вміст ЛПВЩ не враховувалися. На сьогодні дисліпідемію характеризують за вмістом і ліпопротеїнів, і апопротеїнів у крові. При виявленні дисліпідемії важливо визначати її причину [2].

При первинних дисліпідеміях порушення обміну ліпопротеїнів зазвичай обумовлені генетично. Так, при сімейній гіперхолестеринемії за аутосомно-домінантним типом успадковуються дефекти гена рецепторів до ЛПНЩ. Виявлення тяжкої гіперхолестеринемії спонукає проводити скринінг усієї родини для своєчасного призначення лікування. Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія зустрічається в 1:500 осіб, при цьому вміст загального холестерину становить 9,0-14,0 ммоль/л. Гомозиготна форма зустрічається в 1:1 000 000 осіб, і вміст загального холестерину в таких осіб досягає 15,0-30,0 ммоль/л.

Найкращим предиктором дисліпідемії дорослих є рівень саме холестерину ЛПНЩ у дітей. Вторинна дисліпідемія властива цукровому діабету, гіпотиреозу, нефротичному синдрому, хронічній нирковій недостатності, захворюванням гепатобіліарної системи [9].

Вирішальне значення для виникнення та прогресування атеросклерозу має співвідношення ліпопротеїдів різних класів: ЛПНЩ і ЛПДНЩ володіють виразною атерогенною, а ЛПВЩ – антиатерогенною дією. Для орієнтовної кількісної оцінки ступеня ризику атеросклерозу запропонований коефіцієнт атерогенності, що є відношенням холестерину атерогенних і антиатерогенних фракцій ліпопротеїнів: $КА = \frac{ХС-ЛПНЩ + ХС-ЛПДНЩ}{ХС-ЛПВЩ}$. Оскільки сумарну кількість ХС атерогенних ліпопротеїнів (ЛПНЩ і ЛПДНЩ) можна представити як різницю між загальним ХС і ХС-ЛПВЩ, коефіцієнт атерогенності можна розраховувати на підставі тільки двох показників – ЗХС і ХС-ЛПВЩ:

$$КА = \frac{ЗХС - ХС-ЛПВЩ}{ХС-ЛПВЩ}$$

Порушення ліпідного обміну вважається одним із найбільш важливих факторів розвитку атеросклерозу. До атерогенних порушень ліпідного обміну відносять:

- підвищення рівня загального холестерину крові;
- підвищення рівня тригліцеридів і ліпопротеїнів низької щільності;
- зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності [4].

Слід зазначити, що зв'язок рівня холестерину з розвитком атеросклерозу оцінюється неоднозначно: з одного боку, збільшення вмісту холестерину в плазмі вважається безперечним фактором ризику атеросклерозу, з іншого – атеросклероз часто розвивається в осіб із нормальним рівнем холестерину. Насправді, високий рівень холестерину є лише одним із численних факторів (ожиріння, паління, діабет, гіпертензія) ризику розвитку атеросклерозу. Наявність цих факторів у осіб із нормальним рівнем холестерину потенціює негативний вплив вільного холестерину на стінки судин і, тим самим, призводить до розвитку атеросклерозу при більш низьких концентраціях холестерину в крові. Крім того, існує й інший погляд на проблему холестерину. Холестерин накопичується, як «ремонтний» матеріал, у місцях мікроушкоджень судин і блокує ці ушкодження, виконуючи своєрідну протекторну роль, і лише подальше відкладення холестерину призводить до розвитку атеросклерозу в осіб із первинно нормальними рівнями холестерину [8].

При інтерпретації аналізів показників ліпідного обміну необхідно враховувати як рівень ліпідів, так і рівень аполіпопротеїнів. Аполіпопротеїни – структурні компоненти білка, які можуть бути інтегровані із зовнішньою оболонкою ліпідної частинки або пов'язані із зовнішніми ліпопротеїнами.

Аполіпопротеїни взаємодіють із транспортними білками й ліпопротеїновими рецепторами клітин, і, крім того, вони є кофакторами ліполітичних ензимів (ферментів). Синтез аполіпопротеїнів здійснюється в печінці. На цей синтез впливає склад і тип харчування, гормони (інсулін,

глюкагон, тироксин, естрогени, андрогени), вживання алкоголю, різні медикаменти, в тому числі й статини [1].

На сьогодні відомі такі аполіпопротеїни: A1, A2, A4, A5, B100, B48, C1, C2, C3, C4, D, E, H, L1, L2, L3, L4, L5, L6. Наявність цих аполіпопротеїнів у ліпопротеїнах різна. Визначення основних вивчених аполіпопротеїнів проводять залежно від функції і від їх взаємодії з холестерином і тригліцеридами, тобто залежно від щільності і розмірів наявних у крові ліпопротеїнів. Визначення рівня й співвідношення аполіпопротеїнів використовують переважно для діагностики стану ліпідного обміну й наявності стабільних і нестабільних бляшок (із руйнуванням) при атеросклерозі.

Аполіпопротеїн А – це глікопротеїн, пов'язаний дисульфідними містками з аполіпопротеїном В (АпоВ). Ці два аполіпопротеїни, зв'язуючись із ліпідами, утворюють ліпопротеїнову частинку А, що позначається ЛП(а).

ЛП(а) – це атерогенна частинка з щільністю 1,051-1,082 г/мл, із середнім діаметром 26 нм. ЛП(а) дуже схожий на ЛПНЩ; основною відмінністю між ними є наявність у складі ЛП(а) АпоА, ковалентно зв'язаного з АпоВ [9].

Показано, що первинна структура активних ділянок АпоА має високий ступінь гомології (до 98%) з білками каскаду коагуляції: плазміногеном, тканинним активатором плазміногена і фактором XII. Ця структурна подібність забезпечує участь ЛП(а) у процесах атеротромбогенезу шляхом прикріплення тромба в ділянках судинної стінки, багатих на ЛП(а). Останні дослідження показали, що АпоА і ЛП(а) конкурують із плазміногеном за

зв'язування з його рецептором. Це одна з властивостей АпоА, яка пояснює взаємозв'язок високих концентрацій ЛП(а) з ІМ. Концентрація ЛП(а) в крові людини безпосередньо залежить від тяжкості атеросклеротичних уражень коронарних, каротидних і периферичних артерій. На сьогодні ЛП(а) розглядається як незалежний біохімічний маркер атеросклерозу [2].

Головна роль ApoA-I (аполіпопротеїн А-I) полягає в активації лецитинхолестеролацилтрансферази (ЛХАТ) і звільненні (витяганні) вільного холестерину з тканин печінки. До основних функцій ApoA-I відносять наступне: ліганд для рецептора ЛПВЩ; здатність активувати фермент ЛХАТ; видалення вільного холестерину з периферичних тканин; до того ж він є структурним білком. ApoA-I може бути охарактеризований як не атерогенний, що викликає інверсію взаємин аполіпопротеїнів при кардіоваскулярному ризику. Подальше вивчення взаємин між ApoA-I і ApoA-II та ішемічною хворобою серця показало, що при генералізації процесу (або ініціації) знижується рівень ApoA-I і зростають рівні ApoA-II і ApoB [9].

Численні роботи доводять, що рівень циркулюючого ЛП(а) є незалежним чинником ризику розвитку ССЗ. Так, підвищена концентрація ЛП(а) є фактором ризику для ІХС. Високий рівень ЛП(а) був виявлений при сімейній гіперхолестеринемії, і його визначення може бути використано в клініці для запобігання розвитку даного захворювання в таких пацієнтів. Також були опубліковані результати про те, що ЛП(а) є важливим індикатором захворювань судин головного мозку.

Численні дослідження переконливо продемонстрували: показник балансу атерогенних і антиатерогенних частинок ApoB/ApoA – найбільш точний індикатор ризику ССЗ у осіб із відсутністю симптомів і осіб, які страждають на діабет. Більше того, співвідношення ApoB/ApoA – найадекватніший показник ефективності терапії, спрямованої на зниження рівнів ХС-ЛПНЩ. Нині серед фахівців все більше утверджується думка, що ризик АС пов'язаний більшою мірою не з концентраціями ХС, а з кількістю циркулюючих атерогенних і антиатерогенних частинок, які зв'язуються зі стінками судин і проникають у них [2].

Аполіпопротеїни

Аполіпопротеїн А-II (ApoA-II) є головною складовою ліпопротеїдів високої щільності і відіграє головну роль у зміні транспорту холестерину й ліпідного обміну. Розподіл ApoA-I у ЛПВЩ первинно детерміновано

швидкістю продукції ApoA-II, і останній стимулює (підтримує) атеросклероз, знижуючи пропорцію антиатерогенних ApoA-I у ЛПВЩ [4].

Аполінопротеїн В (ApoB) є компонентом ЛПНЩ, дає можливість клітинам накопичувати холестерин. Він складається з двох форм – ApoB-100 та ApoB-48. ApoB-100 синтезується в печінці і наявний у всіх циркулюючих атерогенних фракціях ліпопротеїнів. Підвищення рівня ApoB вказує на зростаючий кардіоваскулярний ризик, навіть у тому випадку, коли загальний холестерин і ХЛПНЩ перебувають у межах нормального рангу (в референсних межах).

ApoB – найбільш точний індикатор ризику серцево-судинних захворювань і показник ефективності терапії, спрямованої на зниження ліпідів в організмі людини. ApoB залучається в патологічний процес уже на найбільш ранніх стадіях атерогенезу і значною мірою опосередковує маніфестацію дисфункції ендотелію, прозапальну активацію, формування та прогресування атероми [9].

Рівень apoB у плазмі крові відображає загальну кількість атерогенних фракцій ЛП. У National Cholesterol Education Program (NCEP) запропоновано розглядати apoB як предиктор кардіоваскулярного ризику.

У деяких клінічних дослідженнях (AFCAPS/TexCAPStrial) рівень apoB у плазмі крові використовували не тільки як основний метод відбору пацієнтів у групу високого кардіоваскулярного ризику, а також розглядали як спосіб контролю за ефективністю лікування. Моніторинг концентрацій у плазмі крові apoЛП рекомендується проводити для оцінки ефективності гіполіпідемічної терапії. Ефективна стратегія гіполіпідемічних заходів передбачає досягнення оптимальних цільових рівнів не тільки для ХС-ЛПНЩ, а й для ХС-ЛПВЩ і ТГ. Окрім того, досить гостро стоїть питання про використання гіполіпідемічних препаратів у пацієнтів високого ризику з попередньо нормальними або цільовими рівнями ХС, ХС-ЛПВЩ і ХС-ЛПНЩ [13]. У зв'язку з цим великий інтерес представляє можливість використання apoA-I і apoB для стратифікації пацієнтів у групи високого ризику, й особливо для моніторингу ефективності медикаментозних, у

тому числі й гіполіпідемічних, заходів, і як альтернативну мету гіполіпідемічної стратегії лікування. Під час обстеження хворого з можливою наявністю атеросклерозу порушення ліпідного обміну слід розглядати в комплексі з іншими факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань.

Аполіпопротеїн С-II (ApoC-II) діє як кофактор ліпопротеїніпази, ферменту гідролізу тригліциридів у хіломікрони й ХС-ЛПДНЩ. У пацієнтів із надлишковою гіпертригліциридемією виявляють дефіцит ApoC-II і, як правило, у них спостерігаються хіломікронемія, ксантоми й рецидивні панкреатити [9].

Аполіпопротеїн С-III (ApoC-III) модулює можливості тригліциридзбагачених ЛПНЩ, взаємодіє з рецепторами за допомогою інгібіції ліпази протеїнів. Підвищення рівня ApoC-III асоціюється з розвитком первинної або вторинної гіпертригліциридемії, яка має місце в пацієнтів із діабетом 2-го типу, гіпербілірубінемією, ураженням нирок і зниженням функції щитоподібної залози. Коливання рівня ApoC-III залежить від віку, появи менопаузи і в результаті – генетичного поліморфізму в ApoC-III гені.

Аполіпопротеїн E (ApoE) має три ізоформи: ApoE2, ApoE3, ApoE4 і найбільш поширені асоціації: ApoE4 з ApoE3. Дефіцит ApoE обумовлює підвищення рівня холестерину і тригліциридів, що сприяють розвитку атеросклерозу. Поліморфізм ApoE зумовлює не тільки кардіоваскулярні хвороби, а також хворобу Альцгеймера [4].

Слід зазначити, що в клінічній практиці аполіпопротеїни розглядають у комбінації з ліпідним профілем та іншими факторами, такими як маса тіла, артеріальний тиск та іншими факторами розвитку кардіоваскулярного ризику, для відбору та моніторингу в процесі терапії. Подібно до того, як називають ХЛПВЩ «хорошим» і ХЛПНЩ «поганим» холестерином, так і деякі аполіпопротеїни при підвищенні сприяють розвитку кардіоваскулярних захворювань, тоді як інші здійснюють протективний ефект. Генетичні варіанти аполіпопротеїнів є маркерами кардіоваскулярного ризику.

Загальний ХС, ТГ, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПДНЩ

До простих ліпідів належать холестерин і жирні кислоти, до комплексних — тригліцериди та фосфоліпіди [8].

Холестерин містять усі клітини організму. Більшість тканин здатні його продукувати, але переважно це відбувається в печінці та тонкій кишці. Близько 50% необхідного холестерину має ендогенне походження, решта надходить з їжею в складі хіломікронів. У крові та атеросклеротичних бляшках холестерин міститься переважно у вигляді ефірів однієї із ЖК.

Форми зберігання холестерину в клітинах — це також переважно ефіри (олеїнової та лінолевої ЖК). Унаслідок катаболізму холестерину в печінці утворюються жовчні кислоти. Крім того, холестерин необхідний для побудови клітинних мембран, синтезу стероїдних гормонів і вітаміну D.

Жирні кислоти є важливими енергетичними ресурсами організму та існують у насиченій (стеаринова, пальмітинова кислота), мононенасиченій (олеїнова кислота) та поліненасиченій (лінолева, ліноленова кислоти) формах. У плазмі крові ЖК переважно зв'язані з альбумінами, а депонуються вони в жировій тканині в складі тригліцеридів [1].

Тригліцериди — це ефіри ЖК і гліцерину. Ендогенні ТГ синтезуються в печінці саме з вільних ЖК, у крові вони транспортуються в складі ЛПДНЩ. Екзогенні (харчові) ТГ ресинтезуються в тонкій кишці з моногліцеридів й у складі хіломікронів через лімфатичну систему потрапляють у кровотік; їхнім депо в організмі є жирова тканина.

Фосфоліпіди — це ефіри двох ЖК і гліцерину. Вони мають і водорозчинну, і жиророзчинну поверхню і є важливим компонентом клітинних мембран [9].

Ліпопротеїни (ЛП) — це ліпідно-апопротеїнові мультимолекулярні комплекси, що забезпечують транспорт ліпідів в організмі. Гідрофобне ядро кожного ЛП утворюють ефіри холестерину та ТГ. Його оточує гідрофільний шар ФЛ і апопротеїнів (апо), що містить також і вільний холестерин. Структура ліпопротеїну представлена на рис. 2.



Рис. 2. Структура ліпопротеїну

Джерело зображення: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-10261>

Експериментальними, епідеміологічними та клінічними дослідженнями, проведеними за останні 50 років, встановлено наявність тісного зв'язку між порушенням ліпідного спектра (дисліпопротеїнемія) й розвитком атеросклерозу [8].

За даними ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України, в українській популяції підвищення рівня загального холестерину в працездатному віці відзначається в середньому в 50% випадків.

На сьогодні встановлено прямий кореляційний зв'язок між захворюваністю і смертністю від ІХС, з одного боку, і рівнем холестерину в крові – з іншого, а гіперхолестеринемія (наприклад, сімейна гіперхолестеринемія) разом із палінням, ожирінням, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом і віком визначена головним предиктором розвитку атеросклерозу та його ускладнень. Підтвердження прогностичного значення гіперхолестеринемії отримано з результатів багатоцентрових досліджень, насамперед таких, як MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) і Seven Countries Study, згідно з якими на великих популяціях продемонстровано зростання абсолютних і відносних показників смертності від ІХС у прямій залежності від рівня загального холестерину [4].

Визначальну роль у створенні концепції факторів ризику зіграло Фремінгемське дослідження. Його підходи стали основою для розробки концепції заходів як первинної, так і вторинної профілактики серцево-судинних захворювань (рис. 3, 4).

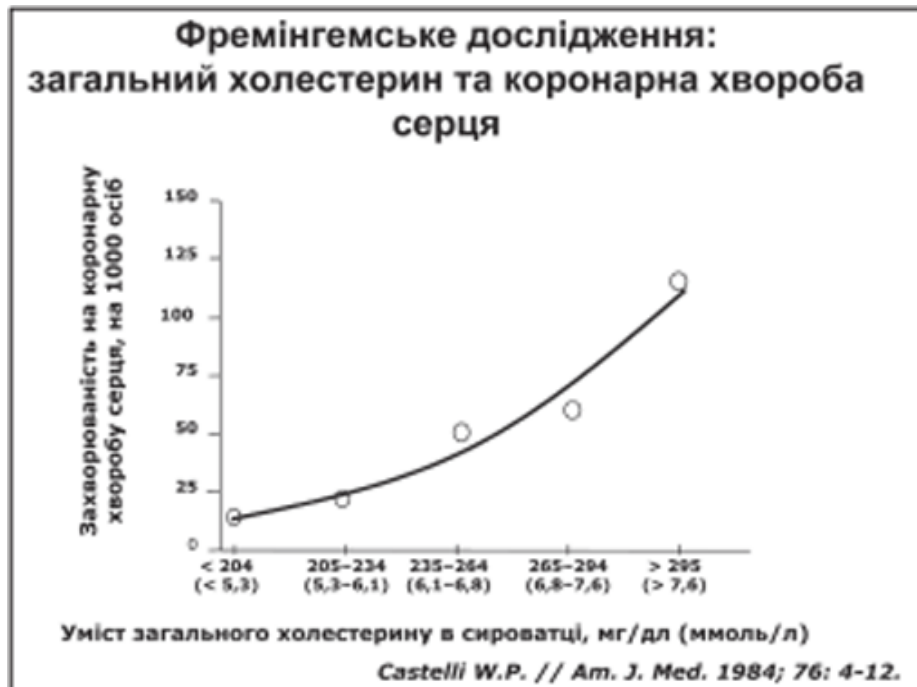


Рис. 3. Зв'язок між рівнем холестерину та коронарною хворобою серця

Джерело зображення: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-10261>

Гіперхолестеринемія є визнаним фактором ризику атеросклерозу та ІХС.

Домінуюча раніше ліпідна чи холестеринова гіпотеза атерогенезу базувалася:

— на зростанні ризику ІХС у разі розвитку гіперхолестеринемії (в 3-5 разів на тлі підвищення вмісту сироваткового холестерину з 200 до 300 мг/дл при 5-річному спостереженні);

— на доказах ефективності первинної профілактики ІХС (зменшення частоти ускладнень ІХС на 19% у разі зниження вмісту загального холестерину (ЗХС) у сироватці на 9%);

— на доказах регресування атеросклерозу коронарних судин, його клінічних проявів, а також смертності від ІХС на тлі 5-річної ліпідознижувальної терапії [9].

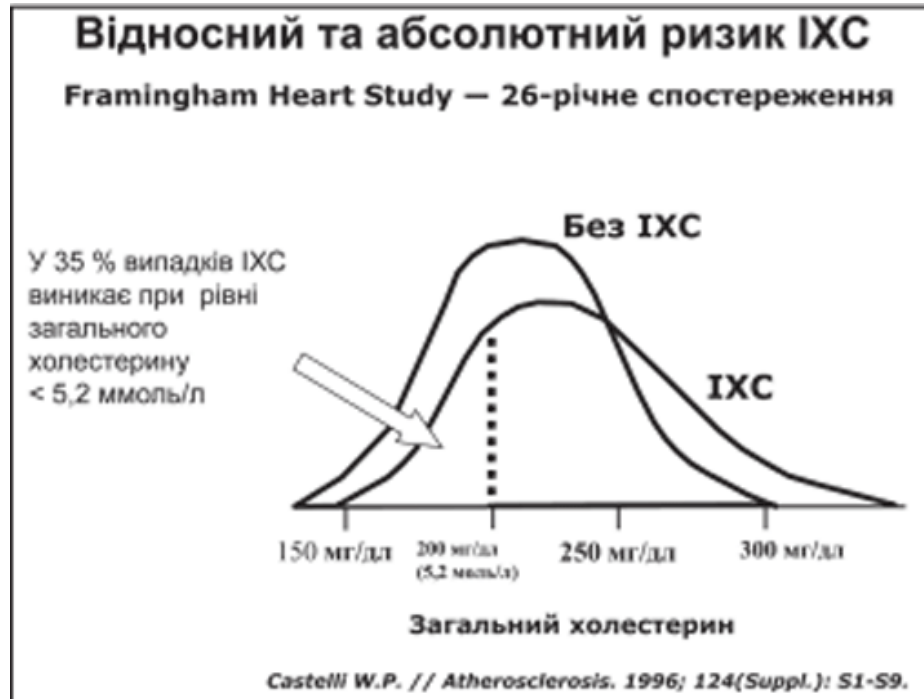


Рис. 4. Залежність ризику ІХС від рівня загального холестерину

Джерело зображення: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-10261>

Зниження рівня холестерину забезпечувало зниження рівня як смертності від ішемічної хвороби серця, так і загальної смертності (рис. 5).

Однак більше ніж у третини випадків коронарна хвороба серця виникає в осіб, які не мають гіперхолестеринемії (тобто рівень загального холестерину в крові в них становить <5,2 ммоль/л) [2].

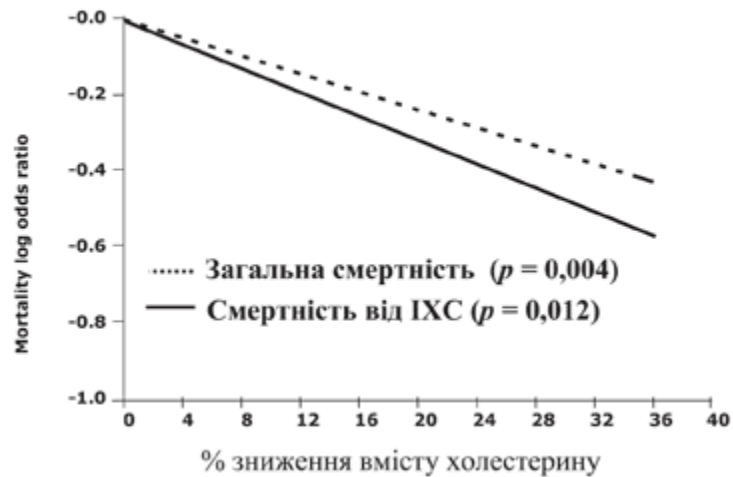
Можливим поясненням цього є специфічні зміни метаболізму ліпідів у таких пацієнтів, а саме:

- зниження вмісту ЛПВЩ;
- підвищення вмісту тригліцеридів;
- зростанням атерогенного потенціалу ЛПНЩ через підвищений вміст маленьких щільних часточок (понад нормальний їх вміст — 30%).

Отже, для оцінки ризику атеросклерозу недостатньо визначити вміст у крові лише загального холестерину та холестерину ЛПНЩ.

Переваги зниження вмісту холестерину

Метааналіз 38 досліджень



Gould A.L. et al. // *Circulation*. 1998; 97: 946-952.

Рис. 5. Показники смертності залежно від рівня холестерину

Джерело зображення: <https://health-ua.com/>

Крім поняття «гіперліпідемія» (що поєднує гіперхолестеринемію та гіпертригліцеридемію), введено поняття «дисліпідемія».

Критерії дисліпідемії, запропоновані Європейським товариством кардіологів і Європейським товариством гіпертензії (2007), наступні:

Дисліпідемія – це:

- ▶ **Загальний холестерин > 5,0 ммоль/л (190 мг/дл)**
- ▶ **ХС-ЛПНЩ > 3,0 ммоль/л (115 мг/дл)**
- ▶ **ХС-ЛПВЩ у чоловіків < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл)**
у жінок **1,2 ммоль/л (46 мг/дл)**
- ▶ **Тригліцериди > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)**

Цільові показники ЗХС та окремих фракцій ліпопротеїнів є нижчими. Так, сучасні європейські рекомендації із вторинної профілактики ІХС пропонують досягати в пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком

показників загального холестерину $< 4,5$ ммоль/л (175 мг/дл) і рівня холестерину-ЛПНЩ $< 2,5$ ммоль/л (96 мг/дл) (ESC, 2007) [9].

Рівні в крові ХС і ТГ є найбільш важливими показниками стану ліпідного обміну у хворих. Існує залежність між зростанням концентрації ХС у крові і зростанням ризику розвитку ІХС. У осіб, що входять до групи ризику за ІХС, визначення ХС у крові рекомендується проводити 1 раз на 3 місяці. При концентрації загального ХС у діапазоні 5,2-6,5 ммоль/л рекомендується проводити дослідження вмісту в крові ХС-ЛПНЩ, які є атерогенними ліпопротеїнами. Дослідження ХС-ЛПНЩ здійснюють із метою фенотипування дисліпротеїнемій [4].

ХС-ЛПНЩ є основною транспортною формою ХС для потреб клітин судинної стінки, а при патологічних станах – джерелом накопичення його в стінці судини. Саме тому при II типі гиперліпопротеїнемії, що характеризується високим рівнем ХС-ЛПНЩ, часто спостерігається відносно ранній і різко виражений АС та ІХС.

Визначення ХС-ЛПНЩ є досить інформативним, і відхилення цього показника від норми може з більшим ступенем імовірності свідчити про ступінь небезпеки розвитку АС та ІХС. ЛПНЩ є головною транспортною формою для ендогенних тригліцеридів.

Збільшення вмісту ХС-ЛПДНЩ завжди корелює зі збільшенням рівня тригліцеридів. Окреме визначення ХС-ЛПДНЩ самостійного діагностичного значення не має і розглядається в комплексі з ХС-ЛПНЩ та ХС-ЛПВЩ. Визначення рівня ХС-ЛПДНЩ у клінічній практиці використовується головним чином для диференціальної діагностики дисліпопротеїнемій [1].

Встановлено, що пацієнти з низькою концентрацією ХС-ЛПВЩ характеризуються підвищеним ризиком ІХС навіть при низьких значеннях вмісту загального ХС у сироватці крові, тому визначення концентрації ХС-

ЛПВЩ є обов'язковим для оцінки ліпопротеїнового спектра крові. Для оцінки співвідношення атерогенних і антиатерогенних ліпопротеїнів найбільш простим і високоінформативним показником є холестериновий

коефіцієнт атерогенності. Цей показник більш точно відображає сприятливе і несприятливе поєднання ліпопротеїнів із точки зору ризику розвитку ІХС та АС [13].

Клінічна оцінка маркерів дисліпопротеїнемії в діагностиці атеросклерозу та їх прогностичне значення

Зниження смертності від серцево-судинних захворювань у розвинених країнах спостерігалось паралельно зниженню середнього рівня холестерину в крові дорослого населення. У результаті реалізації Національної освітньої програми в США було продемонстровано, що зниження на 1% середнього рівня загального холестерину в жителів країни зменшувало на 2% смертність від серцево-судинних захворювань [1].

Дослідження останніх років показали, що поряд із гіперхолестеринемією цілий ряд інших порушень ліпідного спектра також є факторами ризику виникнення ІХС та атеросклерозу. Це стосується гіпертригліцеридемії і низького рівня ХС-ЛПВЩ у плазмі крові.

Головна особливість факторів ризику полягає в тому, що вони, як правило, підсилюють дію один одного, тобто за наявності двох факторів ризику ймовірність розвитку атеросклерозу збільшується не в 2, а в 3 і більше разів.

Відповідно, будь-яка стратегія профілактики припускає комплексний вплив на всі фактори ризику, які є у хворого, а інтенсивність втручання й цільові рівні показників (загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів) залежать від сумарного абсолютного ризику розвитку ІХС та її ускладнень протягом певного періоду. Слід мати на увазі, що користь від проведення профілактичних заходів у певних категорій осіб тим вища, чим вищий абсолютний ризик розвитку ІХС. Враховуючи це, стратифікація ризику та визначення найближчого й віддаленого прогнозів у конкретного пацієнта має першорядне значення для вибору методу впливу на дисліпідемію (зміна способу життя, медикаментозне лікування) [8].

Важливою обставиною, яка була встановлена в останніх дослідженнях, є те, що деякі гіполіпідемічні препарати, такі як статини, крім їх прямої дії, мають неліпідні (плейотропні) ефекти, з чим, очевидно, пов'язують їх сприятливий вплив на прогноз ІХС та показники серцево-судинної смертності в пацієнтів із нормальним рівнем холестерину (CARE, HPS). На сьогодні ефективність гіполіпідемічних препаратів у зменшенні кількості ускладнень і смертності від коронарної патології доведена для широкого спектра пацієнтів при проведенні первинної (WOSCOPS, AFCAPS, ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA, CARDS, 4D) і вторинної профілактики (4S, CARE, LIPID, YPS, IDEAL, TNT), а також у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (MIRACL, PROV IT-TIMI 22, A to Z). Доцільність активного впливу на дисліпідемію підтверджують нещодавні дослідження, які показали переваги агресивної гіполіпідемічної терапії порівняно з коронарною ангіопластиком (AVERT), а також отримані останнім часом переконливі докази можливості досягнення регресу атеросклеротичних бляшок шляхом застосування агресивної гіполіпідемічної терапії (REVERSAL, 2004; ASTEROID, 2006) [1].

Державні програми з профілактики атеросклерозу сприяли зменшенню захворюваності та смертності від ІХС на 30-50% у більшості країн Європи та Америки. Варто визнати непереконливим твердження про те, що сучасні гіполіпідемічні засоби (статини і фібрати) є дорогими і можуть призводити до ускладнень при тривалому застосуванні, проте, як відомо, вартість лікування інфаркту або інсульту в кілька разів дорожча за вартість первинної та вторинної профілактики. Недостатньо активна тактика корекції гіперхолестеринемії часто обумовлена неправильною інформацією про цільові рівні атерогенних ліпопротеїнів у хворих з ІХС та перебільшенням можливих несприятливих впливів статинів на печінку при тривалому їх застосуванні. Всі пацієнти з виявленою дисліпідемією, в тому числі хворі з ІХС та еквівалентами ІХС (із периферичним атеросклерозом, атеросклерозом мозкових артерій, аневризмою аорти, хворі на цукровий діабет), а також

безсимптомні пацієнти з дисліпідемією підлягають обстеженню та лікуванню [9].

Ліпідний профіль (ліпідограма) необхідний для діагностики атеросклерозу та ішемічної хвороби серця. Ліпідний профіль – набір специфічних аналізів крові, що дозволяє визначити відхилення в жировому обміні організму.

На сьогодні в профіль входять такі аналізи:

- Холестерин загальний.
- Холестерин-ЛПВЩ.
- Холестерин-ЛПНЩ.
- Тригліцериди.

Холестерин (холестерин загальний) – основний ліпід крові, що надходить в організм з їжею, а також синтезується клітинами печінки. Кількість загального холестерину є одним із найважливіших показників ліпідного (жирового) обміну й побічно відображає ризик розвитку атеросклерозу [4].

Нормальні показники холестерину в здорової людини становлять 3,2-5,6 ммоль/л, у пацієнтів з ІХС вони мають бути < 4,5 ммоль/л.

За даними ВООЗ (2002), високий вміст холестерину в крові зумовлює близько 7,9% смертей від загальної кількості їх у світі та втрату через хвороби 40,4 млн років життя (2,8% від загальної кількості DALYs — disability-adjusted life-years, неповноцінних через хвороби років), хоча вплив гіперхолестеринемії часто поєднується з високим артеріальним тиском. Це зумовлює до 18% інсультів та 56% випадків ішемічної хвороби серця.

Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) – одна з найбільш атерогенних, «шкідливих» фракцій ліпідів. ЛПНЩ дуже багаті на холестерин. Транспортуючи його до клітин судин, ЛПНЩ затримуються в них, утворюючи атеросклеротичні бляшки. Нормальні показники ЛПНЩ у здорових людей становлять 1,71-3,5 ммоль/л, у пацієнтів з ІХС вони мають бути < 2,6 ммоль/л [8].

Встановлено, що фракція ліпопротеїнів низької щільності не є однорідною, в т.ч. за атерогенним потенціалом. Так, ЛПНЩ, що містять апопротеїн В-100, розділені на 3 субкласи: великі легкі, проміжні та маленькі щільні. Останні є найбільш атерогенними: вони циркулюють у крові протягом більш тривалого часу (оскільки мають меншу афінність до рецепторів ЛПНЩ), їм властива слабка резистентність до окислення та висока здатність пенетрувати ендотелій [2].

ФАКТОРИ, ЩО СУТТЄВО ЗБІЛЬШУЮТЬ СМЕРТНІСТЬ

- **Понад 30% смертей у світі пов'язані з 10 глобальними ризик-факторами. Отже, незначна кількість ризик-факторів спричинює велику кількість передчасних смертей та хвороб.**

- **Ризик-факторами передчасної смерті є:**

- ▶ **гіперхолестеринемія: 4,4 млн смертей;**
- ▶ **паління – 4,9 млн смертей;**
- ▶ **підвищений артеріальний тиск: 7,1 млн смертей.**

Підвищення вмісту маленьких щільних часточок у крові та в структурі фракції ЛПНЩ тісно пов'язане з обміном ліпопротеїнів, багатих на тригліцериди, — хіломікронів, ЛППЩ і ЛПДНЩ, адже вони утворюються під впливом печінкової ліпопротеїнліпази не з ЛППЩ, а з великих аномальних ЛПДНЩ [4].

Критерієм дисліпідемії є збільшення вмісту холестерину-ЛПНЩ > 3,0 ммоль/л.

ХОЛЕСТЕРИН-ЛПНЩ

- **Тісно корелює з розвитком атеросклерозу: зростання вмісту на 10% підвищує кардіоваскулярний ризик на 20%.**

Цей ризик зростає за наявності:

- ▶ **зниження вмісту холестерину-ЛПВЩ;**
- ▶ **паління;**
- ▶ **артеріальної гіпертензії;**
- ▶ **цукрового діабету.**

- Саме маленькі щільні часточки ЛПНЩ є найбільш атерогенними.

Основною функцією ЛПНЩ є транспорт холестерину з печінки до інших клітин організму. Саме в цих ліпопротеїнах міститься понад 70% усього сироваткового холестерину [2].

Як відомо, ліпідне ядро атеросклеротичної бляшки також складається переважно з холестерину-ЛПНЩ (рис. 6).



Рис. 6. Структура атеросклеротичної бляшки

Джерело зображення: <https://uchis.com.ua/>

У зв'язку з цим у сучасних міжнародних рекомендаціях йдеться насамперед про необхідність визначення та зниження вмісту в крові як загального холестерину, так і холестерину-ЛПНЩ [8].

В умовах оксидативного стресу утворені вільні радикали блокують дію оксиду азоту на стінку судини, через що зростають її тонус, експресія молекул адгезії та агрегація тромбоцитів, прогресують гіпертрофія та проліферація гладеньком'язових клітин, персистують хронічне запалення та прокоагулянтний стан. Зростає продукція вазоконстрикторів — ендотеліну-1 та ангіотензину II.

Атерогенна модифікація ЛПНЩ полягає в окисленні ліпідів і апопротеїну-В, гідролізі фосфоліпідів та агрегації змінених ліпопротеїнових часточок. Лише модифіковані ЛПНЩ є прозапальними. Вони зв'язуються з утвореним у печінці чи в атеросклеротичній бляшці С-реактивним протеїном, що через активацію ядерного фактора транскрипції сприяє персистенції запалення [2].

Мінімально окислені ЛПНЩ посилюють експресію молекул адгезії (ICAM, VCAM), PAI-1, макрофагального колонієстимулюючого фактора (M-CSF), тканинного фактора та інших молекул. Надлишок більш окислених ЛПНЩ поглинають макрофаги, що надалі трансформуються в «пінисті» клітини. Інші макрофаги під впливом M-CSF продукують прозапальні цитокіни (ФНП- α , інтерлейкіни-1 та -6 тощо), що сприяє активації та міграції гладеньком'язових клітин до інтими, їх проліферації, а також деградації позаклітинного матриксу під впливом металопротеїназ [9].

Крім того, підвищення систолічного, пульсового та середнього АТ корелює з вмістом молекул адгезії та прозапальних цитокінів; ангіотензин II активує ядерний фактор транскрипції. Прозапальними станами вважаються також цукровий діабет, метаболічний синдром і ожиріння.

Ліпопротеїни високої щільності – єдина фракція ліпідів, що перешкоджає утворенню атеросклеротичних бляшок у судинах (тому ліпопротеїди високої щільності також називають «хорошим» холестерином).

Антиатерогенна дія ЛПВЩ обумовлена їх здатністю транспортувати холестерин у печінку, де він утилізується й виводиться з організму.

Нормальні показники ЛПВЩ: у чоловіків $> 1,0$ ммоль/л, у жінок $> 1,2$ ммоль/л.

При перевантаженні клітин холестерином на їх мембранах зростає експресія рецепторів до апо-А1, що є основним апопротеїном ЛПВЩ. Синтез цього апопротеїну відбувається в печінці та в тонкій кишці [8].

До складу ЛПВЩ холестерин входить як простий ліпід та у вигляді ефірів (естерифікацію активує фермент лецитин-холестерин-ацилтрансфераза).

Вміст у крові ЛПВЩ є важливим антиатерогенним фактором: ці ліпопротеїни транспортують холестерин до печінки, де з нього утворюються жовчні кислоти, і лише деяка частина холестерину потрапляє до складу ЛПДНЩ [1].

Критерієм дисліпідемії є зниження вмісту холестерину-ЛПВЩ $< 1,0$ ммоль/л у чоловіків і $< 1,2$ ммоль/л у жінок.

ХОЛЕСТЕРИН-ЛПВЩ

- **Чим нижчий його вміст, тим вищий ризик атеросклерозу та ішемічної хвороби серця.**

- **Зниження вмісту холестерину-ЛПВЩ нерідко відмічається на тлі гіпертригліцеридемії, ожиріння та низької фізичної активності.**

Тригліцериди (ТГ) являють собою нейтральні жири, що містяться в плазмі крові. Нормальні показники тригліцеридів: $0,41-1,7$ ммоль/л.

Харчові тригліцериди після всмоктування в кишечнику потрапляють до великих ліпопротеїнів – хіломікронів і стають їх основним вмістом. Продукти гідролізу ТГ – жирні кислоти та моногліцериди – метаболізуються в м'язах і жировій тканині, а ТГ також депонуються в ній [1].

Саме в осіб з абдомінальним ожирінням гіпертригліцеридемія зустрічається дуже часто. Вона є типовим варіантом дисліпідемії при метаболічному синдромі та цукровому діабеті. У свою чергу, ці визнані прозапальні стани часто супроводжуються гіперкоагуляцією — активацією VII фактора.

З ендогенних, синтезованих у печінці ТГ, як було зазначено раніше, поступово утворюються ЛПДНЩ, ЛППЩ і, нарешті, ЛПНЩ. Останнім на тлі гіпертригліцеридемії властива особливо висока атерогенність (за рахунок збільшення фракції маленьких щільних часточок) [2].

У разі гіпертригліцеридемії знижується доступність ЛПВЩ.

Критерієм дисліпідемії є збільшення вмісту ТГ $> 1,7$ ммоль/л.

ГІПЕРТРИГЛІЦЕРИДЕМІЯ

є незалежним і важливим ризик-фактором атерогенезу, а також раптової серцевої смерті навіть при нормальному вмісті загального холестерину та холестерину-ЛПНЩ

Коефіцієнт атерогенності (КА) (індекс атерогенності) – показник, що характеризує співвідношення атерогенних («шкідливих», які осідають у стінках судин) і антиатерогенних фракцій ліпідів. *Нормальні значення коефіцієнта атерогенності: < 3,5.*

Профільними міжнародними організаціями встановлені такі цільові рівні холестерину:

1. *Пацієнтам з ІХС або еквівалентом ризику ІХС:*

- ХС < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл);
- ХС-ЛПНЩ < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл).

2. *Для загальної популяції:*

- цільовий рівень ХС плазми повинен бути < 5 ммоль/л (190 мг/дл);
- рівень ХС-ЛПНЩ < 3 ммоль/л (115 мг/дл).

Формули перерахунку: загальний холестерин, ХС-ЛПНЩ і ХС-ЛПВЩ у ммоль/л $\times 38,7 =$ мг/дл; тригліцериди в ммоль/л $\times 88,6 =$ мг/дл.

Основні біохімічні критерії розвитку ІХС представлені в табл. 2 [9].

Таблиця 2

Основні біохімічні критерії ризику ІХС

Показники	Нормальні значення	Граничні значення	Високий ризик ІХС
Загальний холестерин	<5,2 ммоль/л	5,2-6,2 ммоль/л	>6,2 ммоль/л
ХС-ЛПНЩ	<3,4 ммоль/л	3,4-4,1 ммоль/л	>4,1 ммоль/л
ХС-ЛПВЩ	1,6 ммоль/л	-	<0,9 ммоль/л
Тригліцериди	<2,3 ммоль/л	2,3-4,5 ммоль/л	>4,5 ммоль/л
Загальний \times ХС/ХС-ЛПВЩ	<5,0	5,0-6,0	>6,0

Джерело зображення: <https://uchis.com.ua/>

Рівні ліпідів у крові, які обумовлюють ризик виникнення ІХС у дорослих, представлені в табл. 3.

Таблиця 3

Рівні ліпідів у крові, які обумовлюють ризик виникнення ІХС у дорослих

Показник, ммоль/л	Референтні значення	Граничні значення високого ризику ІХС	Високий ризик ІХС
Загальний ХС	<5,2	5,2-6,2	>6,2
ХС-ЛПНЩ	<3,4	3,4-4,1	>4,1
ХС-ЛПВЩ	>1,6	–	<0,9
Тригліцериди	<1,7	1,7-4,5	>4,5
Загальний ХС/ХС-ЛПВЩ	<5,0	5,0-6,0	>6,0

Джерело зображення: <https://compendium.com.ua>

Фермент ліпопротеїдів – асоційована фосфоліпаза А₂ (стара назва – ацетилгідролаза фактора активації тромбоцитів) – пов'язана з циркулюючими частками ХС-ЛПНЩ і ЛП(а). Ці комплекси проникають в інтиму судини, і тут відбувається окислення. Лізо-ФГ і окси-ЖК перетворюють і активують моноцити в макрофаги. У результаті їх дія реалізується дестабілізацією атеросклеротичної бляшки в результаті апоптозу (запрограмована загибель) макрофагів. Слід особливо відзначити, що в атеромі ЛП-ФЛА₂ синтезуються макрофагами *de novo*. Новостворена ЛП-ФЛА₂ через пошкодження атерому дифундує й циркулює в кровоносних судинах, і, отже, підвищення в сироватці рівнів ЛП-ФЛА₂ специфічно для васкулярного (судинного) запалення, але не системного запалення (на відміну від СРБ). Більш інтенсивно синтез ЛП-ФЛА₂ відбувається й накопичується в бляшках сонної артерії, що призводить до високої нестабільності бляшок [8].

Численні дослідження (2005-2009 рр.) показали зв'язок між підвищеними рівнями ЛП-ФЛА₂ та майбутніми коронарними подіями й ішемічними інсультами. Крім того, на початку розвитку гострого інфаркту міокарда ЛП-ФЛА₂ є вираженим і незалежним предиктором летальності.

ЛП-ФЛА₂ має граничну концентрацію – 200 нг/мл. Перевищення цього рівня різко підвищує ризики коронарних подій: <200 нг/мл – низький ризик, 200-235 нг/мл – граничний діапазон, >235 нг/мл – високий ризик.

Останнім часом ЛП-ФЛА₂ розглядається як важливий серцево-судинний маркер, незалежний від традиційних факторів ризику, як незалежний предиктор ризику розвитку ішемічної хвороби серця, в тому числі й від hs-СРБ [9].

Слід зазначити, що низька біологічна варіабельність рівнів ЛП-ФЛА₂ в популяції дозволяє використовувати значення його рівнів для прийняття клінічних рішень і для моніторингу ефективності терапії. Крім того, це предиктор ішемічного інсульту, незалежний від ЛПНЩ, а в осіб з гіпертензією й високим рівнем ЛП-ФЛА₂ ризик інсульту зростає від 3,5 до 7 разів. Одночасне вимірювання ЛП-ФЛА₂ і hs-СРБ для оцінки серцево-судинних ризиків значно підвищує достовірність клінічних та лабораторних показників. Підвищені рівні hs-СРБ і високі рівні ЛП-ФЛА₂ відповідають подвоєному ризику первинних і повторних серцево-судинних катастроф, їх сумарна прогностична ефективність значно перевищує таку для кожного з них окремо. Особливо ефективно поєднане вимірювання hs-СРБ і ЛП-ФЛА₂ для оцінки ризику ішемічного інсульту. У разі підвищення рівня ЛП-ФЛА₂ ризик розвитку інсульту підвищується вдвічі, але якщо підвищуються рівні hs-СРБ і ЛП-ФЛА₂ одночасно, то ризик інсульту зростає в 11 разів. Отже, найбільш ефективний діагностичний набір для визначення ризику ішемічного інсульту може складатися з набору для визначення hs-СРБ і ЛП-ФЛА₂ [1].

Таким чином, визначення рівня цих маркерів можливо використовувати для оцінки серцево-судинних ризиків у загальній популяції, а також в осіб із встановленими захворюваннями, для оцінки ступеня тяжкості атеросклерозу.

Серцевий протеїн, пов'язаний із жирною кислотою (h-FABP). Слід особливо відзначити, що для відтворення повної картини кардіального ризику необхідно визначення h-FABP.

h-FABP високоспецифічний для серцевого м'яза і може бути використаний для моніторингу повторної деструкції. Цитоплазматичний протеїн h-FABP, який пов'язує довгий ланцюг окисленої жирної кислоти в серцевому м'язі, з'являється через 1,5-3 години після події, досягає піку через 4-6 годин і повертається до базового рівня через 24 години [9].

КЛІНІЧНА ОЦІНКА МАРКЕРІВ ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА В ДІАГНОСТИЦІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ (ІШЕМІЇ І НЕКРОЗУ СЕРЦЕВОГО М'ЯЗА)

У повсякденній кардіологічній практиці клінічна лабораторна діагностика досягла найбільших успіхів у діагностиці інфаркту міокарда. Методи клінічної ензимології та імунохімії дозволяють діагностувати інфаркт міокарда в перші години його виникнення, виявити клінічний стан нестабільної стенокардії, провести диференціальну діагностику важкого нападу стенокардії (ішемії міокарда) і некрозу міоцитів (інфаркт або ішемія міокарда), оцінити ефективність тромболітичної терапії й феномен реперфузії. Зміна біохімічних показників є одним із трьох критеріїв діагностики інфаркту міокарда, перевершуючи за чутливістю всі відомі методи оцінки пошкодження серцевого м'яза [2].

При повторних інфарктах міокарда, кардіосклерозі і миготливій аритмії, а також за наявності у хворого водія ритму (пейсмейкера) встановити діагноз інфаркту міокарда за даними ЕКГ значно важче. Крім того, понад 25% хворих, у яких інфаркт міокарда підтверджений при аутопсії, не мали змін на ЕКГ. За даними проспективного дослідження, проведеного в США, діагноз інфаркту міокарда без дослідження кардіоспецифічних маркерів загибелі міоцитів можна встановити тільки в 25% випадків.

Серед пацієнтів, що доставляються в блок інтенсивної терапії з болем у серці, тільки 10-15% мають інфаркт міокарда. Необхідність діагностики інфаркту міокарда в ранні терміни продиктована тим, що тромболітична терапія в перші 2-6 год знижує ранню смертність у середньому на 30%, а терапія, розпочата через 7-12 год, – лише на 13%. Тромболітична терапія через 13-24 год не знижує рівень смертності [3].

Раннє встановлення діагнозу інфаркту міокарда дозволяє застосувати й транслюмінальну ангіопластику, та й ефективність консервативного лікування вища, якщо воно розпочато якомога раніше.

В останні роки арсенал біохімічних маркерів загибелі міоцитів поповнився новими високоспецифічними тестами, які дозволяють діагностувати інфаркт міокарда в перші години його виникнення. Це тести, які можна застосувати на першому етапі надання медичної допомоги, а також визначення кардіоспецифічних ізоферментів і білків-маркерів загибелі міоцитів, що використовуються в блоці інтенсивної терапії медичних закладів [9].

При дослідженні кардіальних маркерів інфаркту міокарда необхідно брати до уваги ряд положень, які визначені як принципи діагностики інфаркту міокарда. До них належать:

- 1) тимчасові інтервали;
- 2) дослідження маркерів ураження міокарда в динаміці;
- 3) органоспецифічність лабораторної діагностики інфаркту міокарда;
- 4) комплексний характер діагностики.

Практично значущими маркерами загибелі міоцитів є каталітична концентрація (динаміка наростання й спадання концентрації) в крові КК, ЛДГ, АСТ, глікогенфосфорилази, підвищення в крові вмісту міоглобіну, ланцюгів міозину, тропонінів Т і І. Для ураження тільки кардіоміоцитів (але не міоцитів скелетних м'язів) специфічно визначення в крові концентрації ізоферментів КК-МВ та ЛДГ, імунохімічне визначення КК-МВ та ГФ-ВВ, а також співвідношення ізоформ ізоферменту КК-МВ та тропонінів [3].

Під час діагностики інфаркту міокарда важливо враховувати час, що минув із моменту нападу стенокардії. Це обумовлено тим, що від моменту загибелі кардіоміоцитів до появи в крові маркерів проходить досить тривалий період. Вихід із клітин великих білкових молекул (КК і ЛДГ) може відбуватися тільки при порушенні цілісності плазматичної мембрани міоцитів у результаті їх загибелі при гіпоксії (інфаркт, повна оклюзія коронарної артерії). Менш великі молекули білків-маркерів (міоглобін, тропонін) можуть спливати в невеликій кількості з клітин і в умовах тривалої гіпоксії (ішемія, неповна або мінуща оклюзія) при виражених змінах

мембрани міоцитів, випереджаючи деструкцію клітин. Навіть помірна гіпоксія може приводити до зникнення високого градієнта концентрації одновалентних і двовалентних катіонів, що характерно для живої клітини. У перші 4 години після оклюзії коронарної артерії в зоні максимальної ішемії некротизується близько 60% міоцитів; некроз інших 40% настає протягом наступних 20 год [9].

Виходячи за межі мембрани міоцити, білкові молекули потрапляють у міжклітинну рідину і відтікають від серця тільки по лімфатичних шляхах. Це визначає досить тривалий проміжок часу (3-6 год) від моменту загибелі міоцитів до появи кардіоспецифічних маркерів у крові.

Насамперед у крові підвищується вміст міоглобіну, ГФ-ВВ і тропоніну, далі КК і кардіоспецифічних ізоферменту КК-МВ, АСТ; пізніше зростає активність ЛДГ і кардіоспецифічного ізоферменту ЛДГ.

Клінічна чутливість кардіоспецифічних маркерів залежить від часу, який минув із моменту загибелі кардіоміоцитів. Так, для КК-МВ при визначенні в крові в перші 3-4 години після нападу стенокардії клінічна чутливість (діагностична достовірність) становить тільки 25-45% і зростає до 98% в інтервалі 8-32 год. У терміни раніше 8 год визначення активності КК дає помилково негативні результати в 32% випадків, АСТ – у 49%, міоглобіну – в 15% [3].

Активність ЛДГ – достовірний маркер загибелі міоцитів після 2 годин від нападу стенокардії, але вона залишається підвищеною протягом 10-12 днів. Дані про активність кардіоспецифічних маркерів у терміни менше 4-6 годин після нападу стенокардії можуть призводити до діагностичних помилок, коли навіть при великому інфаркті міокарда маркери загибелі міоцитів виявляться не такими інформативними. Крім того, швидкість наростання вмісту кардіальних маркерів у крові значною мірою залежить від тривалості ішемії і часу реканалізації тромбованої коронарної артерії, реперфузії міокарда після інфаркту [2].

Друга особливість виходу в кров маркерів загибелі тільки кардіоміоцитів – характерна динаміка наростання й спадання їх концентрації (каталітичної концентрації). Це визначено постійним скороченням міокарда, що призводить спочатку до швидкої елімінації білків із некротизованої ділянки міокарда, а потім до повного «вимивання» в кров білків-маркерів. Тільки при інфаркті міокарда вміст у крові маркерів загибелі кардіоміоцитів збільшується в інтервалі 8-24 год кожні 2-3 год. При неускладненому перебігу інфаркту міокарда далі відбувається настільки ж помітна елімінація білків-маркерів із судинного русла. При цьому вміст кожного з маркерів «виписує» дугоподібну динамічну криву з різними часовими параметрами. Для більшості маркерів площа кривої дає уявлення про величину інфаркту міокарда, відображаючи кількість некротизованої тканини міокарда. Активність у крові КК та КК-МВ підвищується вже при загибелі 1 г тканини міокарда [9].

Одноразове дослідження АСТ, КК або ЛДГ має порівняно низьку клінічну специфічність – 66%, зростання активності ферментів або вмісту білків-маркерів через 3-4 год підвищує органоспецифічність діагностики до 86%, третє вимірювання дозволяє діагностувати інфаркт міокарда при використанні навіть настільки малоспецифічного тесту, як визначення АСТ. Динамічне дослідження маркерів загибелі міоцитів дозволяє провести диференціальну діагностику між інфарктом міокарда та гіперферментемією при масивному ураженні поперечно-смугастих (скелетних) м'язів. У терміні 8-24 год після нападу стенокардії активність ферментів настільки показова, що якщо немає динамічного наростання їх активності в крові, то немає й інфаркту міокарда [1].

Абсолютно специфічних маркерів ураження кардіоміоцитів не виявлено. Органоспецифічність ізоферментної діагностики КК заснована тільки на різниці відсоткового співвідношення ізоферментів в окремих органах і тканинах, а отже, і в сироватці крові при їх ураженні.

Визначення маркерів ушкодження є обов'язковим при підозрі на гострий коронарний синдром. І, враховуючи надзвичайну важливість для підтвердження діагнозу дослідження біохімічних маркерів, до них повинні пред'являтися такі вимоги:

- маркер повинен забезпечувати діагностику при незначних пошкодженнях міокарда (чутливість);
- повинен бути у високій концентрації в міокарді й відсутнім в інших тканинах (специфічність);
- повинен з'являтися в крові якомога раніше й зберігатиметься якомога довше (рання й ретроспективна діагностика);
- рівень маркера повинен бути пропорційним обсягу пошкодження;
- метод визначення повинен бути легко здійсненним, швидким і недорогим [1].

Креатинфосфокіназа-МВ

Загальна КК у серцевому м'язі складається з двох ізоферментів: КК-ММ (близько 60% загальної активності) й КК-МВ (близько 40%); КК-ВВ відсутня.

КК-МВ – димер, що складається з двох субодиниць: М (м'язова) і В (мозкова). КК-МВ вважається відносно кардіоспецифічною. Скелетні м'язи містять до 3% цього білка. Креатинфосфокіназа-МВ (КФК-МВ) є міокардіальною фракцією загальної КФК. Тест на креатинкіназу-МВ найчастіше використовують при гострому інфаркті міокарда (ІМ). У крові людини, що переживає гострий інфаркт міокарда, концентрація креатинкінази-МВ може бути підвищена протягом 4-8 годин після виникнення симптомів захворювання, пік припадає на 24-48-у годину, а до норми показник зазвичай повертається до 3-ї доби. Це дозволяє використовувати креатинкіназу-МВ для діагностики не тільки первинного ІМ, але й рецидивуючого інфаркту (для порівняння: тропонін І і лактатдегідрогеназа (ЛДГ) нормалізуються приблизно до 7-ї доби) [13]. Слід зазначити, що швидкість зміни рівня креатинкінази-МВ залежить від

багатьох причин: попередньої патології міокарда, наявності або відсутності серцевої недостатності та ін.

КРЕАТИНКІНАЗА-МВ

- **Для найбільш точної діагностики необхідні повторні вимірювання рівня креатинкінази-МВ з інтервалами 8-12 годин протягом перших 2 діб від появи симптомів захворювання.**

- **Концентрація креатинкінази-МВ може залишатися нормальною протягом перших 4-8 годин навіть при розвитку інфаркту міокарда.**

Якщо в перші години ІМ хворому почали проводити тромболітичну терапію, то пік активності КК-МВ може з'явитися раніше, ніж зазвичай, що пояснюється більш швидким вимиванням ферменту з ураженої зони [9].

Активність КК-МВ при ІМ коливається від 6 до 25%.

Існує пряма залежність між рівнем креатинкінази-МВ і поширеністю інфаркту, тому даний показник може бути використаний для прогнозування перебігу захворювання.

Ішемічне пошкодження міокарда, яке не призводить до розвитку інфаркту (наприклад, стабільна стенокардія), як правило, не збільшує концентрацію креатинкінази-МВ.

Підвищення КК-МВ виявляється після операцій і при діагностичних нехірургічних маніпуляціях на серці. Радіотерапія грудної ділянки також може викликати невелику гіперферментемію. Тахіаритмія або серцева недостатність рідко викликають підйом активності КК-МВ. Підвищення КК-МВ в окремих випадках спостерігається при міокардитах і міокардіодистрофії різного генезу. Пошкодження скелетної мускулатури супроводжується збільшенням КК-ММ, яка може «симулювати» підвищення КК-МВ. Фізичний стрес і травми м'язів, дегенеративні та запальні пошкодження, токсичні ураження м'язів можуть призводити до підвищення рівня КК-МВ [3].

На відміну від гострого інфаркту міокарда при міокардиті концентрація креатинкінази-МВ характеризується стійким і тривалим підвищенням.

Інші захворювання міокарда, такі як серцева недостатність, кардіоміопатії, порушення ритму, в більшості випадків не призводять до суттєвого підвищення рівня креатинкінази-МВ.

Референтні значення – до 25,0 Од/л.

Ізофермент КК-МВ специфічний для міокарда не тому, що в інших тканинах такого ізоферменту немає, а тому, що в кардіоміоцитах його активність становить 15-42% від загальної активності КК, тоді як у тканинах скелетних м'язів його вміст не перевищує 4%. У цих умовах при ураженні міокарда і скелетної мускулатури активність КК може бути підвищена однаковою мірою, але у відсотковому відношенні активність КК-МВ буде істотно відрізнятися [9].

Визначення активності КК-МВ залишається найпопулярнішим тестом для діагностики інфаркту міокарда. При інфаркті міокарда в осіб похилого віку активність КК може бути підвищена незначно, але при достовірному підвищенні активності КК-МВ. У таких хворих діагностично важливо досліджувати активність КК-МВ навіть при незначному підвищенні активності КК.

Під час проведення операцій на серці (вади серця, коронарне шунтування) активність КК-МВ використовують для діагностики післяопераційного інфаркту міокарда. Відразу після операції внаслідок гіпоксії та пошкодження міокарда активність КК-МВ у крові підвищується і повертається до норми протягом 10-12 год. При розвитку інфаркту міокарда активність КК-МВ підвищується більш значно і має динаміку, характерну для інфаркту міокарда [2].

Незважаючи на клінічну специфічність активності КК для інфаркту міокарда (98%), в окремих випадках підвищення активності КК та КК-МВ не вдається виявити навіть в умовах верифікації діагнозу інфаркту міокарда за даними ЕКГ. Це відбувається в тих випадках, коли інфаркт розвивається на тлі ниркової недостатності і накопичення уремичних токсинів (середньомолекулярні пептиди), у пацієнтів із цирозом печінки й

недостатністю детоксикаційної активності гепатоцитів, при септицемії та ендогенній інтоксикації, при вираженому метаболічному (або дихальному) ацидозі. У цих умовах у крові накопичується настільки велика кількість неспецифічних інгібіторів, що активність КК та КК-МВ практично не визначається. У таких випадках визначити активність КК вдається тільки після проведення процедури розбавлення сироватки крові, коли зниження концентрації інгібіторів дозволяє проявитися активності ферменту [4].

Хоча при неускладненому інфаркті міокарда активність КК-МВ та вміст білка КК-МВ добре корелюють, визначити вміст КК-МВ у крові вдається на кілька годин раніше, ніж фермент проявляє активність. Достовірне підвищення в крові рівня білка КК-МВ відзначено в половини хворих уже через 3 год, а через 6 годин після нападу стенокардії високий рівень білка відзначали у всіх хворих із клінічною картиною інфаркту міокарда. Вже через 90 хв після тромболізу рівень білка КК-МВ у крові збільшується в кілька разів. У хворих із нестабільною стенокардією зростання вмісту білка КК-МВ відзначено частіше, ніж підвищення активності ізоферменту.

Міоглобін

Серед білків-маркерів інфаркту міокарда найбільшого поширення набуло визначення в крові вмісту міоглобіну [11].

Міоглобін – хромопротеїн, який у цитозолі всіх м'язових клітин транспортує кисень, головним чином до мітохондрій. Молекулярна маса міоглобіну всього 18 кД; він ідентичний у міоцитах скелетної мускулатури і кардіоміоцитах. Міоглобін є білком, що транспортує кисень у скелетних м'язах і міокарді. Він зв'язується з білками крові; при пошкодженні міокарда і скелетних м'язів легко й швидко потрапляє в кров і потім швидко виділяється нирками. *Міоглобін постійно наявний у плазмі крові в концентрації < 80 нг/мл. При інфаркті міокарда рівень міоглобіну в крові підвищується в 10-20 разів.*

Збільшення вмісту міоглобіну в крові – найбільш ранній тест для діагностики інфаркту міокарда. Підвищення рівня міоглобіну в крові вдається визначити через 3-4 год після нападу стенокардії. Це перша особливість діагностичного значення міоглобіну [9].

Друга особливість міоглобіну в діагностиці інфаркту міокарда полягає в тому, що мала молекула вільно проходить через фільтраційний бар'єр ниркових клубочків і швидко виявляється в сечі. Це визначає характер змін вмісту міоглобіну в крові: він швидко підвищується і настільки ж швидко знижується. Тільки при визначенні міоглобіну вдається діагностувати повторні інфаркти міокарда, які розвиваються через кілька годин після першого епізоду загибелі кардіоміоцитів. Крім того, в ряді клінічних спостережень відзначені істотні коливання рівня міоглобіну в крові в першу добу інфаркту міокарда, коли виражене підвищення через кілька годин змінюється настільки ж вираженим зниженням.

У ряді ситуацій рівень міоглобіну в крові залишається тривалий час постійно високим. Це спостерігають при кардіогенному шоці, коли зниження скорочувальної функції призводить до гіпотонії, падінні гідростатичного тиску над нирковою мембраною і припиненні гломерулярної фільтрації, коли міоглобін не може бути профільтрований у сечу. При цьому вміст міоглобіну в крові позитивно корелює з наростанням рівня креатиніну [3].

МІОГЛОБІН

- Підвищення рівня міоглобіну в крові спостерігається вже через 2-3 години після появи болю при ІМ і зберігається 2-3 доби.
- Зростання міоглобіну в перші 2 год виявляється в 50%, до 3-ї години – в 92%, до 5-ї години – в 100% хворих з ІМ.
- Рівень міоглобіну при ІМ може підвищуватися в 4-10 разів і більше й залежить від площі пошкодження міокарда.
- Нормалізація рівня міоглобіну відзначається у хворих з ІМ на 2-3-ю добу.

- **При розвитку ускладнень ІМ рівень міоглобіну залишається підвищеним більше 3 діб.**

Повторні підвищення рівня міоглобіну в крові на тлі його нормалізації можуть свідчити про розширення зони ІМ або утворення нових некротичних вогнищ. Визначення концентрації міоглобіну має велике значення у хворих із синдромом тривалого здавлення, при великих травмах м'язів, найбільш частим ускладненням яких є гостра ниркова недостатність. Рівень міоглобіну в крові збільшується при важкому електрошоці, термічних опіках, вторинній токсичній міоглобінурії, пошкодженні скелетних м'язів, артеріальній оклюзії з ішемією м'язової маси [4].

Тропонін І

Комплекс тропоніну входить до складу скорочувальної системи м'язової клітини. Він утворений трьома білками: тропоніном Т (який утворює зв'язок із тропоміозином), тропоніном І (який може пригнічувати АТФ-азну активність) і тропоніном С (володіє значною спорідненістю до Ca^{2+}). Вміст тропоніну Т у міокардіоцитах приблизно вдвічі перевищує рівень тропоніну І.

Тропоніни містяться в клітинах переважно в структурно-організованій формі, проте їх невелика кількість (~ 6-8% усього серцевого тропоніну Т і 2,8-4,1% тропоніну І) міститься в цитоплазмі у вільному вигляді [8].

У здорових осіб тропоніни в крові не виявляються. Виражена, але короткочасна ішемія, що не супроводжується загибеллю міокардіоцитів, не призводить до підвищення рівня тропонінів. При розвитку некрозу міокарда тропоніни надходять до периферичного кровотоку як у вільному, так і у зв'язаному з іншими компонентами тропонінового комплексу вигляді.

Підвищення рівня тропоніну І в крові відзначається через 4-6 годин після гострого нападу (в 50% хворих), досягає максимуму на 2-й день і повертається до норми між 6 і 8-ю добою.

Процес вивільнення тропоніну І має однофазний характер, а тропоніну Т – двофазний, що обумовлено великим вмістом його в цитоплазматичній

фракції. Розчинені в цитоплазмі білки (міоглобін) відносно швидко вимиваються із зони некрозу, деструкція скорочувального апарату кардіоміоцитів більш тривала за часом, тому збільшення рівня тропонінів визначається протягом 8-10 днів після початку ІМ. Цей тривалий період виходу тропонінів у кров збільшує ймовірність того, що позитивний результат його визначення був правильним, особливо в підгострій фазі ІМ [3].

«Діагностичне вікно» для тропонінів збільшується в 4 рази порівняно з КК і в 2 рази порівняно з ЛДГ. Інтервал абсолютної діагностичної чутливості для тропонінів при ГІМ становить 125-129 год, для КК і ЛДГ – 22 і 70 год відповідно. Специфічність методів визначення тропонінів у крові при ІМ становить 90% і перевершує специфічність для КК, ЛДГ і міоглобіну. Висока специфічність тропонінів робить їх особливо цінними в діагностиці ІМ після електроімпульсної терапії, реанімаційних заходів, хірургічних втручань, оскільки КК у подібних ситуаціях істотно «реагує» на пошкодження скелетних м'язів.

Показання для визначення тропонінів: діагностика ІМ, оцінка реперфузії після застосування тромболітичної терапії, виділення груп високого коронарного ризику серед хворих на гострий коронарний синдром без підйому сегмента ST, виділення хворих, які отримують найбільший ефект від низькомолекулярних гепаринів [11].

Під час оцінки результатів дослідження тропоніну I необхідно пам'ятати, що диференційний діагноз ІМ можливий при концентрації тропоніну I близько 2,5 нг/мл. Рівень тропоніну I підвищується у хворих із нестабільною стенокардією при розвитку мікронекрозів. При стабільній стенокардії підвищення вмісту тропоніну I не відзначається. Значення концентрації тропоніну I в сироватці близько 2,0 нг/мл повинно розглядатися як показник клінічного прогнозу у хворих зі стенокардією. Концентрації > 2,0 нг/мл мають високе прогностичне значення щодо розвитку ІМ і смерті, що дозволяє оцінювати ступінь ризику в пацієнтів зі

стенокардією. Інформація про рівень тропонінів у хворих із гострим коронарним синдромом має велике значення в прогнозуванні ефективності вжитих втручань. На відміну від тропоніну Т рівень тропоніну І не підвищується у хворих із нирковою недостатністю, при масивних пошкодженнях і захворюваннях м'язів. При призначенні дослідження тропонінів у хворих на ІМ слід дотримуватися наступного стандартного підходу для взяття крові на дослідження: взяття крові при надходженні до стаціонару; через 4 год; через 8 год; надалі щодня протягом 8-10 днів для контролю лікування й визначення прогнозу захворювання [1].

Основна структурна скоротлива одиниця міоцита – саркомер, який утворює впорядковано розташовані товсті і тонкі волокна. Тонкі містять волокна актину і тропоміозинового комплексу. Тропоніновий регуляторний комплекс у поперечно-смугастих м'язах складається з трьох поліпептидів; при діагностиці інфаркту міокарда у крові визначають вміст тільки тропоніну Т і тропоніну І. Як специфічні маркери загибелі кардіоміоцитів використовують міокардіальні ізоформи з-Тн Т і з-Тн І.

Для екстреної діагностики інфаркту міокарда на догоспітальному етапі найбільш підходить якісний імунологічний тест для визначення вмісту в крові специфічного міокардіального білка тропоніну Т [3].

Підвищення рівня тропоніну І в крові відзначається через 4-6 годин після гострого нападу (в 50% хворих), досягає максимуму на 2-й день і повертається до норми між 6 і 8-ю добою.

Чутливість тесту через 3 год – приблизно 60%, через 10 год наближається до 100%, специфічність – майже 100%.

За допомогою цього методу вдається діагностувати не тільки велико-, але й дрібновогнищеві інфаркти міокарда, що має принципове значення у хворих із нестабільною стенокардією для диференціальної діагностики мікроінфаркту міокарда.

Порівняльне дослідження Тн Т і Тн І виявило більш високу діагностичну чутливість Тн І. Так, рівень у крові Тн І при інфаркті міокарда

може майже стократно перевищувати верхню межу інтервалу норми. При невеликому за розмірами інфаркті міокарда рівень Тн І в крові підвищується більшою мірою, ніж активність КК, КК-МВ та ЛДГ-1. Поява останніх даних про можливе підвищення рівня Тн Т при хронічній серцевій недостатності передбачає поступовий перехід тест-систем на Тн І [8].

На сьогодні розроблені і доступні методи швидкого, безпосередньо «біля ліжка хворого», визначення діагностичних концентрацій тропонінів за допомогою тест-систем. У спеціально проведених дослідженнях показана порівнянна з методами кількісного біохімічного визначення чутливість використовуваних тест-систем для експрес-виявлення тропонінів. У ряді робіт, що спиралися на використання цих методів, показана їх суттєва діагностична цінність у догоспітальній діагностиці гострого коронарного синдрому.

Негативний результат тропонінового тесту у хворих із больовим синдромом у ділянці серця дозволяє з високим ступенем імовірності виключити осіб із високим ризиком подальших коронарних ускладнень [9].

Референтні значення – до 0,16 нг/мл.

Аспартатамінотрансфераза (АСТ)

Підвищення цього ферменту чутливе, але недостатньо специфічний маркер пошкодження міокарда, адже цей фермент міститься в мозку, легенях, скелетних м'язах, нирках, печінці і т.д. Його визначення в діагностиці ГІМ виправдано тільки за відсутності можливості визначення інших маркерів [3].

Аспартатамінотрансфераза також належить до ферментів із відносно швидко наступаючим піком підвищення активності (24-36 годин від початку інфаркту). Через 4-7 діб концентрація АсАТ повертається до початкового рівня. Зміна активності АсАТ також неспецифічна для гострого ІМ: рівень АсАТ разом з активністю АлАТ підвищується при багатьох патологічних станах, у тому числі при захворюваннях печінки. Все ж слід пам'ятати, що при ураженнях паренхіми печінки більшою мірою зростає активність АлАТ, а при захворюваннях серця – АсАТ. При ІМ коефіцієнт Рітиса (відношення

АсАТ/АлАТ) > 1,33, а при захворюваннях печінки – < 1,33. Враховуючи специфічні особливості вимивання різних ферментів із вогнища некрозу й тривалість їх наявності в сироватці крові, необхідно пам'ятати про декілька принципів ферментативної діагностики гострого ІМ [1].

ЗАПАМ'ЯТАЙТЕ!

- Дослідження рівня активності КФК і МВ-КФК доцільно тільки протягом 1-2 діб, а АсАТ – з 4 до 7-ї доби від можливого початку захворювання.

- Якщо з моменту ангінозного нападу пройшло більше двох діб, для лабораторного підтвердження ІМ необхідно досліджувати в динаміці рівень активності ЛДГ, ЛДГ-1 і АсАТ разом із АлАТ і розрахунком коефіцієнта де Рітіса.

- Підвищення активності КФК, МВ-КФК, ЛДГ, ЛДГ-1, АсАТ не є строго специфічним для гострого ІМ, хоча за інших рівних умов активність МВ-КФК відрізняється більш високою інформативністю.

- Відсутність гіперферментемії не виключає розвитку ІМ.

Остаточне трактування результатів дослідження ферментів у сироватці крові при гострому ІМ можливе тільки в комплексі з оцінкою клінічної картини захворювання, змін ЕКГ і даних інших лабораторних та інструментальних методів дослідження [3].

Лактатдегідрогеназа (ЛДГ)

ЛДГ – цитозольний фермент; достовірне підвищення активності ЛДГ у крові при інфаркті міокарда відбувається пізніше, ніж КК і АСТ, – протягом першої доби після нападу стенокардії. Висока активність ЛДГ зберігається протягом 12-14 днів. Саме зниження активності ЛДГ у крові до норми використовують як тест, який вказує на завершення періоду резорбції некротизованої тканини міокарда. *Якщо активність ЛДГ, визначена прямим методом, при інгібуванні субодиноці М антитілами перевищує 100 МО/л, це є достовірною ознакою інфаркту міокарда.*

При інфаркті міокарда не відзначено достовірної залежності між активністю КК-МВ та ЛДГ-1 в усі терміни інфаркту, що відбувається в результаті істотної відмінності динаміки і термінів підвищення в крові активності цих ізоферментів [9].

Активність цього ферменту при гострому ІМ зростає повільніше, ніж КФК і МВ-КФК, і довше залишається підвищеною. *Пік активності настає зазвичай на 2-3-ю добу від початку інфаркту, а повернення до вихідного рівня – тільки до 8-14-ї діб.* Слід пам'ятати, що активність загальної ЛДГ підвищується також при захворюваннях печінки, шоці, застійній недостатності кровообігу, гемолізі еритроцитів і мегалобластній анемії, тромбоемболії легеневої артерії, міокардиті, запаленні будь-якої локалізації, коронароангіографії, електроімпульсній терапії, важкому фізичному навантаженні і т.д. У цьому відношенні ізофермент ЛДГ-1 більш специфічний для уражень серця, зокрема для гострого ІМ, хоча він також наявний не тільки в м'язі серця, а й в інших органах і тканинах, включаючи еритроцити [4].

ЛДГ підвищується при ІМ повільно й залишається підвищеною довше, ніж КФК та її МВ-фракція. Це є корисним для ретроспективної діагностики ІМ, коли хворий надходить до стаціонару через добу після початку ІМ. Цей фермент також не має специфічності і може підвищуватися при гострій і хронічній патології м'язів, ТЕЛА, анемії, лейкозі, патології печінки і нирок.

Активність ЛДГ характерна для міокарда як для тканини з аеробним типом обміну. В умовах гіпертрофії міокарда та хронічної гіпоксії синтез ЛДГ у кардіоміоцитах починає збільшуватися. При інфаркті міокарда підвищення каталітичної концентрації ЛДГ у крові відбувається за рахунок зростання вмісту ізоферментів ЛДГ-1 і ЛДГ-2; при відношенні ЛДГ-1/ЛДГ-2 більше 1 [11].

Ензимодіагностика інфаркту міокарда в клініко-діагностичних лабораторіях носить комплексний характер. Спочатку визначають активність АСТ, КК і ЛДГ, потім призначають дослідження активності КК-МВ та ЛДГ-

1. Комплексний підхід до ензимодіагностики обумовлений, по-перше, тим, що при дослідженні активності одного ферменту можна припуститися помилки; по-друге, кожний із зазначених ферментів відрізняється за діагностичною значущістю й динамікою (час появи в крові і швидкість елімінації із судинного русла). Крім неточностей, які можуть бути допущені на преаналітичному (взяття крові на аналіз) і аналітичному етапах, існують об'єктивні причини, що впливають на результати визначення активності ферментів. Складнощі виникають, коли інфаркт міокарда розвивається на тлі важких соматичних захворювань, при ускладненні інфаркту міокарда кардіогенним шоком, при септицемії [9].

Глікогенфосфорилаза-ВВ

Серед ферментних і ізоферментних маркерів у діагностиці інфаркту міокарда клінічні біохіміки визначають активність глікогенфосфорилази (ГФ) і її ізоферменту ГФ-ВВ.

ГФ – цитозольний фермент, який каталізує в клітині відщеплення глюкози від глікогену при нестабільній стенокардії.

У тканинах людини наявні три ізоферменти ГФ: ГФ-LL – у печінці, ГФ-ММ – у міоцитах та ГФ-ВВ – у тканині мозку. У міокарді людини наявні ізоферменти ГФ-ВВ і ГФ-ММ, у міоцитах скелетної мускулатури – тільки ГФ-ММ [4].

ГЛІКОГЕНФОСФОРИЛАЗА-ВВ

- **ГФ-ВВ – найбільш чутливий тест для діагностики інфаркту міокарда в перші 3-4 години після нападу стенокардії.**

- **Пікове значення глікогенфосфорилази-ВВ з'являється раніше, ніж у креатинкінази-МВ або кардіального тропоніну.**

- **Глікогенфосфорилаза-ВВ більш чутлива як ранній маркер гострого інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії через 4 години після появи болю, ніж креатинкіназа-МВ, кардіальний тропонін Т, міоглобін. Повертається до норми через 24-36 годин.**

- **За діагностичною чутливістю в перші години визначення ГФ-ВВ можна зіставити тільки з визначенням у крові і КК-МВ.**

- **Глікогенфосфорилаза-ВВ – чутливий маркер незворотного пошкодження міокарда.**

- **Може бути ненадійним тестом при захворюваннях нирок або церебральній ішемії.**

У більшості хворих рівень ГФ-ВВ достовірно збільшувався вже через 4 години після нападу стенокардії та при неускладненому інфаркті міокарда повертався до норми протягом 48 год [3].

Клінічна оцінка лабораторних показників у діагностиці гострого інфаркту міокарда

Лабораторне підтвердження гострого інфаркту міокарда (ІМ) засновано на виявленні:

- 1) неспецифічних показників тканинного некрозу і запальної реакції міокарда;
- 2) гіперферментемії.

Неспецифічна реакція організму на виникнення гострого ІМ пов'язана насамперед із розпадом м'язових волокон, всмоктуванням продуктів розщеплення білків у кров і місцевим асептичним запаленням серцевого м'яза, що розвиваються переважно в періінфарктній зоні. Основними лабораторними ознаками, що відображають ці процеси, є:

1. Лейкоцитоз, що не перевищує зазвичай $12-15 \times 10^9/\text{л}$.
2. Анеозинофілія.
3. Невеликий паличкоядерний зсув формули крові вліво.
4. Збільшення ШОЕ [9].

ЗАПАМ'ЯТАЙТЕ!

- **При гострому ІМ підвищення температури тіла і лейкоцитоз виявляються зазвичай до кінця першої доби від початку захворювання і при неускладненому перебігу інфаркту зберігаються приблизно протягом тижня.**

. • ШОЕ збільшується зазвичай через кілька днів від початку захворювання і може залишатися підвищеною протягом 2-3 тижнів і довше навіть за відсутності ускладнень ІМ.

• Тривале збереження (більше 1 тижня) лейкоцитозу або/і помірної лихоманки у хворих на гострий ІМ свідчить про можливий розвиток ускладнень (пневмонія, плеврит, перикардит, тромбоемболія дрібних гілок легеневої артерії та ін.).

Слід підкреслити, що вираженість всіх наведених лабораторних ознак ІМ насамперед залежить від площі ураження, тому при невеликих за протяжністю інфарктах ці зміни можуть бути відсутні. Необхідно також пам'ятати, що правильне трактування цих неспецифічних показників можливе лише при зіставленні з клінічною картиною захворювання і даними ЕКГ [11].

Це важливо!

1. Лабораторними ознаками несприятливого прогнозу ІМ є:

- лейкоцитоз вище $15 \times 10^9/\text{л}$;
- відсутність зниження ШОЕ після 10 днів;
- нейтрофіліоз із вираженим зсувом вліво;
- стійкий підвищений рівень С-реактивного білка і фібриногену;
- гіперферментемія АсАТ більше 7 діб;
- гіперферментемія ЛДГ більше 2 тижнів;
- гіперферментемія КК більше 7 діб;
 - підвищення КК більше ніж у 10 разів в 1-2-у добу;
 - гіперферментемія КК-МВ більше 5 діб, підвищення КК-МВ більше ніж у 20 разів у першу добу;
- гіперферментемія ГГТ більше 1,5 місяця;
- гіперміоглобінемія в першу добу;
- виражений метаболічний ацидоз ($\text{BE} < 10$).
- наявність лабораторних ознак формування ДВС-синдрому.

2. У пацієнтів, що надійшли протягом перших 24 годин після ангінозного нападу, проводиться визначення активності КК у крові – це слід робити навіть у тих випадках, коли за клінічними та ЕКГ-даними діагноз ІМ не викликає сумніву, адже ступінь підвищення активності КК інформує лікаря про розміри ІМ і прогноз [9].

3. Якщо активність КК у межах норми або підвищена незначно (у 2-3 рази) або в пацієнта є явні ознаки ураження скелетної мускулатури або головного мозку, то для уточнення діагнозу показано визначення активності МВ-КК.

4. Нормальні величини активності КК і МВ-КК, отримані при одноразовому заборі крові в момент надходження хворого до стаціонару, недостатні для виключення діагнозу гострого ІМ. Аналіз необхідно повторити хоча б ще двічі через 12 і 24 години.

5. Якщо хворий звернувся більше ніж через 24 години після ангінозного нападу, але менше ніж через 2 тижні, і рівень КК і МВ-КК нормальний, то доцільно визначити активність ЛДГ-1, АсАТ разом з АлАТ і розрахунком коефіцієнта Рітиса [4].

6. Якщо ангінозний біль повторюється у хворого після госпіталізації, то рекомендується вимірювати КК і МВ-КК відразу після нападу і через 12 і 24 години.

7. Міоглобін у крові доцільно визначати тільки в перші години після больового нападу, підвищення його рівня в 10 разів і більше вказує на некроз м'язових клітин, однак нормальний рівень міоглобіну аж ніяк не виключає ІМ.

8. Визначення КК, ЛДГ недоцільно у безсимптомних хворих із нормальною ЕКГ. Діагноз на підставі однієї тільки гіперферментемії встановлювати не можна, повинні бути клінічні та (або) електрокардіографічні ознаки, що вказують на можливість ІМ [3].

9. Контроль кількості лейкоцитів і величини ШОЕ необхідно проводити при надходженні пацієнта і потім не рідше 1 разу на тиждень, щоб не пропустити інфекційні або автоімунні ускладнення гострого ІМ.

10. Дослідження рівня активності КК і МВ-КК доцільно проводити тільки протягом 1-2 діб від можливого початку захворювання.

11. Дослідження рівня активності АсАТ доцільно проводити тільки протягом 4-7 діб від можливого початку захворювання [8].

12. Лабораторно-діагностичний пріоритет визначення тропоніну в крові не знижує значущості дослідження інших маркерів. Зокрема, при недоступності дослідження кардіальних ізоформ тропоніну кращою альтернативою цьому діагностичного методу є кількісне визначення ізоферменту МВ-КК, а за необхідності ранньої лабораторної діагностики гострого ІМ може також досліджуватися динаміка змін рівня міоглобіну. Динаміка змін маркерів пошкодження міокарда представлена в табл. 5.

Таблиця 5

Динаміка змін маркерів пошкодження міокарда

Показник	Початок збільшення активності, год	Максимум збільшення активності, год	Повернення до норми, доба	Кратність збільшення
<i>АсАТ</i>	5-6	24-48	4-7	2-20
<i>КК</i>	2-4	24-36	3-6	3-30
<i>КК-МВ</i>	2-4	12-18	2-3	До 8
<i>ЛДГ</i>	8-10	48-72	6-15	До 8
<i>ЛДГ-1</i>	8-10	30-72	7-20	До 8
<i>Міоглобін</i>	0,5-2	6-12	0,5-1	До 20
<i>Тропонін Т</i>	3,5-10	12-18	7-14	До 300
<i>Тропонін І</i>	4-10	18-30	5-10	До 300

Джерело зображення: <https://compendium.com.ua>

КЛІНІЧНА ОЦІНКА МАРКЕРІВ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ПЕРЕВАНТАЖЕННЯ МІОКАРДА

Натрійуретичні пептиди

Передсердний (ANP), мозковий (BNP) і С-натрійуретичний (CNP) пептиди – члени сімейства гормонів, що секретуються передсердям, шлуночком і ендотеліальними клітинами судин відповідно. У мозку, судинах, нирках, надниркових залозах і легенях ідентифіковані рецептори для NP – А, В і С. Деградація NP здійснюється ферментом – нейтральною ендопептидазою, найбільша кількість якої визначається в епітеліальних клітинах проксимального каналця нефрона [2].

Основним стимулом секреції NP є підвищення напруги міокарда при збільшенні тиску в лівому шлуночку серця. При ССЗ NP відображають скоротливу функцію серця, тому можуть бути використані для діагностики серцевої недостатності до проведення інструментального обстеження. При серцевій недостатності концентрації ANP і BNP у плазмі збільшуються пропорційно загрози зупинки серця. Після гострого інфаркту міокарда рівень NP швидко збільшується. Для діагностичних і прогностичних цілей BNP є найбільш значущим. Це пов'язано з тим, що BNP секретується в шлуночках серця, безпосередньо відображаючи навантаження на міокард. Так, зокрема, BNP більш точно відображає міокардіальну напругу в стінці лівого шлуночка. При миготливій аритмії вміст у плазмі ANP з часом знижується, що відображає зменшення скоротливої активності передсердь [9].

Мозковий натрійуретичний пептид (BNP)

BNP був спочатку ідентифікований у мозку свині і пізніше виділений із серця тієї ж тварини. Зріла форма BNP, що секретується переважно в шлуночках серця, утворюється з високомолекулярного попередника proBNP. Біологічно активний людський BNP (BNP-32) складається з 32 С-термінальних амінокислотних (АК) залишків proBNP.

BNP накопичується в кардіальній тканині людини головним чином як BNP-32 і в менших кількостях у вигляді попередника proBNP. У плазмі циркулюють BNP-32, високомолекулярна форма BNP і N-термінальна частина proBNP, що розщеплюється згодом на Nt-proBNP і mid-proBNP [11].

Отримані дані свідчать, що концентрація Nt-proBNP в чотири рази вища за концентрацію BNP-32 після ГІМ і хронічної серцевої недостатності, тобто це найкращий маркер ранньої кардіальної дисфункції порівняно з BNP-32.

BNP викликає спектр діуретичних, натрійуретичних і антигіпертензивних ефектів, подібних тим, що характерні для ANP. Рівень BNP у плазмі крові істотно збільшений при порушенні функції серця, нирковій недостатності, хворобах печінки і в пацієнтів із різними формами вторинної гіпертензії. Високі концентрації BNP і proANP спостерігаються в пацієнтів із дисфункцією лівого шлуночка, особливо перед ІМ.

BNP є більш інформативним маркером, ніж Nt-proANP, у виявленні дисфункції лівого шлуночка. Рівень BNP дає можливість прогнозувати ризик раптової смерті в пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка [3]. Оскільки підвищені рівні BNP з'являються в плазмі крові раніше, ніж стають помітні клініко-інструментальні ознаки дисфункції лівого шлуночка і застійної серцевої недостатності, то BNP практично незамінний для діагностики цієї патології на ранніх стадіях. Показано високе негативне прогностичне значення proBNP (>90%) у діагностиці серцевої недостатності. Опубліковані результати великого багатоцентрового дослідження («The Breathing Not Properly Multinational Study»), в якому взяли участь 1586 пацієнтів, які надійшли до приймальних відділень 7 центрів США, Франції та Норвегії. Результати цього дослідження показали, що визначення BNP дозволяє не тільки виключити серцеву недостатність, але й підтвердити цей діагноз. За рівнем BNP можна чітко визначити ступінь розвитку застійної серцевої недостатності за класифікацією NYHA (Нью-Йоркської кардіологічної асоціації). У цілому ряді робіт із дослідження BNP при

серцевій недостатності пропонується використання цього маркера в оцінці ефективності терапії серцевої недостатності [9].

Мозковий натрійуретичний пептид (BNP) – маркер серцевої недостатності. BNP синтезується і виділяється в кровотік у відповідь на об'ємне перевантаження або при станах, що викликають розтягнення шлуночка серця, з метою контролю рідинного та електролітного гомеостазу шляхом взаємодії з системою ренін-ангіотензин-альдостерон. Рівень BNP підвищений у пацієнтів із дисфункцією лівого шлуночка. При цьому вміст BNP у плазмі крові достовірно корелює з функціональними класами хронічної серцевої недостатності (за класифікацією Нью-Йоркської асоціації з вивчення серцевих захворювань). Визначення рівня BNP у плазмі крові допомагає оцінити ступінь тяжкості хронічної серцевої недостатності, прогнозувати подальший розвиток захворювання, а також оцінювати ефект проведеної терапії. Натрійуретичний гормон (В-типу) N-кінцевий поліпептид (NT-proBNP) – мозковий натрійуретичний пептид (BNP) – використовується для первинної діагностики та прогнозу перебігу серцевої недостатності, моніторингу лікування. Натрійуретичний пептид В-типу – вазоактивний гормон. Він синтезується в клітинах міокарда, звідки вивільняється в результаті розтягування стінки шлуночка. Підвищення рівня натрійуретичного гормону є передвісником реалізації несприятливого прогнозу у хворих із серцевою недостатністю будь-якої етіології [3].

Nt-proBNP

Фізіологічно активний пептидний гормон BNP, як і його неактивний N-кінцевий фрагмент NT-proBNP, виробляється шлуночками серця у відповідь на перерозтягнення їх стінок. Стимулом до їх синтезу може бути підвищення діастолічного тиску в шлуночках унаслідок інфаркту або гіпертрофії. Американське товариство з серцевої недостатності радить «визначати рівні BNP або NT-proBNP у всіх пацієнтів із підозрою на серцеву недостатність при неясному діагнозі» [11].

Особливе значення має визначення рівня цих пептидів для виключення гострої серцевої недостатності у хворих із задишкою, що виникла раптово. Низькі рівні NT-proBNP роблять діагноз гострої серцевої недостатності дуже мало ймовірним. Окрім того, NT-proBNP – надійний незалежний прогностичний показник ризику кардіологічних ускладнень і смертності у хворих при ГКС [3].

Мозковий натрійуретичний пропептид (Nt-proBNP) дозволяє:

- виявляти пацієнтів із серцевою недостатністю (скринінг);
- визначати ступінь вираженості серцевої недостатності;
- здійснювати спрямований моніторинг пацієнтів із серцевою недостатністю;
- здійснювати моніторинг терапії та її оптимізацію;
- визначати ступінь ризику в пацієнтів із гострим коронарним синдромом і нестабільною стенокардією й прогнозувати перебіг захворювання (розвиток ускладнень і повторних нападів);
- диференціювати серцеву та легеневу недостатність у пацієнтів із задишкою;
- проводити моніторинг пацієнтів, які отримують лікування, тому зниження рівня Nt-proBNP є раннім маркером ефективності проведеного лікування;
- проводити скринінг пацієнтів із груп високого ризику з асимптоматичним плинном лівошлуночкової дисфункції;
- проводити моніторинг пацієнтів з ураженням клапанів серця (дозволяє визначати час заміни штучних клапанів) [9].

Референтні значення, пг/мл: жінки віком 18-44 роки – до 130,0; 45-54 років – до 249,0; 55-64 років – до 287,0; 65-74 років – до 301,0; старші 75 років – до 738,0; чоловіки віком 18-44 років – до 85,8; 45-54 років – до 121,0; 55-64 років – до 210,0; 65-74 років – до 376,0; старші 75 років – до 486,0.

Передсердний натрійуретичний пептид (ANP)

ANP – гормон білкової природи, що синтезується міоцитами передсердя як прогормон і накопичується в секреторних гранулах у вигляді білкового ланцюжка довжиною в 126 АК-залишків. Невеликі кількості ANP утворюються в клітинах шлуночків. Деяка кількість гормону синтезується в

легенях і в нейронах центральної і периферичної нервової систем. ANP секретується у відповідь на розтягнення передсердь (збільшення об'єму внутрішньосудинної рідини при різних патологічних станах, змінах положення тіла з вертикального в горизонтальне, фізичних навантаженнях). У плазмі крові ANP знаходиться у вигляді декількох форм прогормону. При вивільненні прогормон виділяється в еквімолярних кількостях у вигляді proANP із високою біологічною активністю (також відомий як α -ANP (ANP 1-28)) і N-термінальної частини – proANP. α -ANP зв'язується зі специфічними рецепторами. Період напіврозпаду α -ANP становить 3-4 хв. Рецептори для proANP на сьогоднішній день невідомі, і цей пептид циркулює довше, що веде до істотно більш високих його концентрацій у крові порівняно з α -ANP. У клінічних дослідженнях було показано, що в ранньому періоді серцевої дисфункції рівень proANP у плазмі в 50 разів вищий за рівень α -ANP. Таким чином, рівень proANP менш чутливий до пульсової секреції ANP і може краще відображати постійну секрецію цього гормону, ніж швидко змінний рівень α -ANP. ProANP далі розщеплюється на дві форми: proANP і proANP [4].

Концентрація ANP у плазмі підвищується в пацієнтів із недостатністю мітрального клапана, зупинкою серця, прогресуючим погіршенням гемодинаміки. У вагітних із прееклампсією концентрація proANP також різко збільшена.

КЛІНІЧНА ОЦІНКА БІОМАРКЕРІВ СИСТЕМИ ТРОМБОУТВОРЕННЯ ТА ДІАГНОСТИКИ ТРОМБОЗІВ

Д-димер

Утворення тромбу починається з моменту, коли під дією тромбіну фібриноген перетворюється на фібрин, який утворює основний каркас згустку крові й тромбу. Фібрин, який є кінцевим продуктом процесу згортання крові, одночасно служить субстратом для плазміну – основного ферменту фібринолізу. Фібринолітична система в основному адаптована до лізису фібрину і розчинних фібрин-мономерних комплексів, але при надмірній активації фібринолізу можливий лізис фібриногену. Плазмін викликає послідовне асиметричне розщеплення фібриногену і фібрину на все більш і більш дрібні фрагменти, що позначаються як продукти деградації фібриногену/фібрину. На відміну від кінцевих продуктів розщеплення фібриногену, які представлені у вигляді окремих фрагментів D і E, при розщепленні поперечно-зшитих фактором XIIIА волокон фібрину утворюються більші фрагменти – D-димери, тримери D-E-D, оскільки плазмін не здатний розрізати ковалентний зв'язок між D-доменами [3].

Підвищений вміст фрагмента фібриногену D-димера є одним із головних маркерів активації системи гемостазу, оскільки відображає як утворення фібрину в досліджуваній крові, так і його лізис.

Виявлення в плазмі крові D-димера свідчить про активацію в ній фібринолізу, який передує посиленню коагуляційного каскаду з надмірним утворенням нерозчинного фібрину. Визначення в плазмі D-димера використовується для виключення тромбозу та діагностики ДВС-синдрому.

Якщо концентрація D-димера в плазмі менше 0,5 мкг/мл, наявність тромбозу (легеневої артерії, глибоких вен та ін.) у хворого можна виключити.

Нормальні результати D-димера в більшості випадків говорять про те, що в людини немає стану, що приводить до підвищення згортання крові (гіперкоагуляції) [9].

Підвищений рівень D-димера може свідчити про високий рівень продуктів деградації фібрину, що говорить про наявність тромбу і тромболізу, але не вказує на його локалізацію.

Однак не тільки тромбоз може викликати підвищення рівня D-димерів, а й такі ситуації, як нещодавня хірургічна операція, травма, інфекція, захворювання серця, онкологічні захворювання, деякі захворювання печінки.

Під час вагітності спостерігається підвищення згортання крові та фібринолізу, у зв'язку з чим рівень D-димерів зростає в міру збільшення терміну вагітності [8].

Рівень D-димера може збільшуватися в людей літнього віку.

На значення D-димера можуть впливати такі фактори, як ревматоїдний фактор, підвищений рівень ліпідів у крові (ліпемія), підвищений рівень білірубіну, гемоліз.

Визначення D-димера дозволяє:

- з високою чутливістю проводити скринінг пацієнтів із підозрою на тромбоз вен, тромбоемболію легеневої артерії і ДВС-синдром;
- при підтвердженні нормального рівня D-димера достовірно виключити порушення венозного згортання і тромбозу в пацієнтів із такими симптомами, як за груднинний біль, біль у ногах, диспное, синкопе та ін.;
- проводити моніторинг тромболітичної терапії [9].

Підвищення рівня D-димера можна використовувати як ранній чутливий біомаркер активації згортання, наприклад тромбозу глибоких вен, легеневої тромбоемболії, дисемінованого внутрішньосудинного згортання. Згідно з рекомендаціями Європейського кардіологічного товариства, негативний результат визначення D-димера дозволяє виключити діагноз венозної тромбоемболії у хворих із низькою або середньою ймовірністю цього захворювання [3].

Оцінка визначення D-димера в крові наступна:

- За наявності або ймовірності серйозних клінічних показань рівень D-димерів має незначний вплив, і починати антикоагулянтну терапію треба

незалежно від результатів тесту. У разі тромбозу глибоких вен або ТЕЛА можуть бути виконані додаткові дослідження.

- Негативний рівень D-димера в крові практично виключає тромбоемболію: рівень, для якого тест на D-димер зменшує ймовірність тромботичних порушень, залежить від особливостей конкретного тесту, що використовувався в клінічних умовах. Найпоширеніший тест на D-димер при негативному результаті свідчить про ймовірність тромбоемболії менше 1%, тоді як імовірність попередньої оцінки становить менше 15-20% [9].

- Якщо D-димери показують високий результат, то далі для підтвердження наявності тромбу проводять ультразвукові дослідження вен ніг (ультрасонографія) або легень (сцинтиграфія). Залежно від клінічної ситуації антикоагулянтну терапію можна розпочати одразу або ж після проведення додаткових досліджень.

Референтні значення: 0-0,55 мкг FEU/мл.

КЛІНІЧНА ОЦІНКА МАРКЕРІВ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЇ

До маркерів, що вказують на пошкодження судинних стінок, відносяться такі показники:

- Гомоцистеїн – амінокислота, підвищений рівень якої (гіпергомоцистеїнемія) може призводити до атеротромботичних уражень коронарних артерій. Інтенсивність обміну гомоцистеїну залежить від генетичної схильності й забезпеченості організму вітамінами групи В [3].

- Мікроальбумінурія – один із ранніх маркерів, що свідчить про пошкодження артерій. Мікроальбумінурія вказує на залученість нирок до патологічного процесу, а також відображає ступінь загального урження дрібних судин.

- Фактор фон Віллебранда – сприяє прикріпленню тромбоцитів до колагену і фібронектину судин, тобто здійснює стимулюючу дію на процес тромбоутворення.

- Ендотелін – пептид, який здійснює судинозвужувальну дію і відіграє важливу роль у гомеостазі судин. Ендотелін також розглядається і як маркер коронарної ендотеліальної дисфункції та коронарного атеросклерозу. Підвищення рівня цього пептиду в крові призводить до поглиблення тяжкості перебігу ІХС [8].

Гомоцистеїн

Гомоцистеїн – амінокислота, яка утворюється в організмі (в їжі не міститься) в ході метаболізму метіоніну (на який багаті продукти тваринного походження, насамперед м'ясо, молочні продукти, особливо сир, яйця). У плазмі міститься переважно у зв'язаній із білками формі. Велика частина піддається зворотному метилюванню з утворенням метіоніну. Альтернативно гомоцистеїн може піддаватися незворотному перетворенню в цистеїн і глутатіон. Для метаболізму гомоцистеїну необхідні достатні рівні вітамінів В12, В6, фолієвої кислоти та активність ферментів [3].

За наявності генетичних або функціональних дефектів ферментів, при дефіциті необхідних вітамінів гомоцистеїн накопичується всередині клітин у

підвищених кількостях і надходить у позаклітинний простір, а потім у плазму.

Відзначаються вікові і статеві відмінності в рівні гомоцистеїну: мінімальний рівень відзначається в дитинстві, фізіологічно знижується під час вагітності, з віком рівень гомоцистеїну в крові збільшується; у чоловіків рівень трохи вищий, ніж у жінок. Підвищені концентрації гомоцистеїну є цитотоксичними насамперед для ендотеліальних клітин, тому гіпергомоцистеїнемія розглядається як один із факторів атеросклерозу (разом із рівнем холестерину, ЛПНЩ, ЛПВЩ, СРБ, фібриногеном) [3].

Підвищення рівня гомоцистеїну крові на 5 мкмоль/л призводить до збільшення ризику атеросклеротичного ураження судин на 80% у жінок і на 60% у чоловіків.

Підвищений рівень гомоцистеїну активує процеси тромбоутворення. Це визначає високі ризики розвитку серцево-судинних подій та інших тромботичних ускладнень. Під час вагітності підвищені рівні гомоцистеїну можуть бути причиною таких ускладнень, як спонтанні аборти, прееклампсія та еклампсія, венозна тромбоемболія, передчасне відшарування плаценти.

При цукровому діабеті гіпергомоцистеїнемія призводить до більш частого виникнення судинних ускладнень: захворювань периферичних судин, нефропатії, ретинопатії та ін. Необхідно враховувати вплив факторів, пов'язаних із неправильним способом життя (паління, алкоголь, великі кількості кави), які можуть підвищувати рівень гомоцистеїну. При цьому вегетаріанська їжа сприяє зниженню його рівня. Найчастішою причиною ГГЦ є дефіцит фолієвої кислоти. Брак вітаміну В₁₂, навіть при адекватному надходженні фолієвої кислоти, також може призводити до накопичення гомоцистеїну [8].

У разі виявлення підвищеного вмісту гомоцистеїну рекомендується оцінювати рівні креатиніну, ТТГ, фолієвої кислоти, вітамінів В₆, В₁₂, проводити генетичне тестування для встановлення можливої причини ГГЦ та проведення адекватного лікування.

Гіпергомоцистеїнемія детермінує розвиток вираженого атеросклерозу в осіб молодого віку. Гіпергомоцистеїнемія здійснює виражений вплив на судинну стінку, сприяючи формуванню гіпертензії і тромбозів [11].

За результатами більшості проспективних досліджень виявлено достовірний зв'язок підвищення рівня ГЦ у плазмі крові зі збільшенням ризику ССЗ та їх ускладнень. У осіб із підвищеним вмістом ГЦ збільшується ризик розвитку ІМ у всіх вікових групах незалежно від паління, рівня холестерину та артеріальної гіпертензії. ГЦ є незалежним чинником ризику АС коронарних, периферичних і мозкових судин.

Результати клінічних досліджень дозволили виявити зв'язок рівня загального ГЦ крові з товщиною шару інтими-медії артерії, що підтверджує припущення про значущість гіпергомоцистеїнемії при пошкодженні стінки судини, в тому числі і на ранніх стадіях АС [3].

ГОМОЦИСТЕЇН

- **Збільшення концентрації в крові (більше 22 мкмоль/л) пов'язане з 4-кратним підвищенням ризику виникнення тромбозу глибоких вен.**
- **У чоловіків і рівнем ГЦ, що лише на 12% перевищує норму, спостерігається потрійне збільшення ризику серцевого нападу.**
- **Із гіпергомоцистеїнемією може бути пов'язаний 10% ризик коронарної хвороби серця в загальній популяції.**
- **Кожне збільшення рівня гомоцистеїну на 5 мкмоль/л супроводжується збільшенням ризику патології мозкових артерій в 1,5 і периферичних артерій в 6,8 рази [1].**

Додаткове введення вітаміну В₆ і фолієвої кислоти знижує число ІМ протягом 14 років на 45%. Рекомендується перевіряти рівень ГЦ у всіх осіб з артеріальними або венозними тромбозами в анамнезі, коронарною хворобою серця, всім жінкам, що готуються до вагітності, в родичів яких були ІМ і тромбози у віці до 45-50 років. Вивчення зв'язку рівня ГЦ із віддаленими результатами після процедур ангіопластики і стентування коронарних

артерій показали, що гіпергомоцистеїнемія – незалежний фактор ризику розвитку рестенозу у хворих на ІХС [9].

За результатами більшості проспективних досліджень підвищений рівень гомоцистеїну в плазмі крові достовірно пов'язаний зі збільшенням ризику розвитку ССЗ та їх ускладнень. У осіб із підвищеним вмістом гомоцистеїну збільшується ризик розвитку ІМ та інсульту у всіх вікових групах незалежно від класичних факторів ризику. У чоловіків із перевищенням рівня гомоцистеїну на 12% спостерігається триразове зростання ризику серцево-судинних подій. У хворих на ІХС із рівнем гомоцистеїну > 20 мкмоль/л смертність становить 25% порівняно з 4% при його рівні < 9 мкмоль/л.

Гіпергомоцистеїнемія є також незалежним чинником ризику розвитку рестенозу після коронарної ангіопластики і стентування у хворих на ІХС. Підвищення концентрації гомоцистеїну є предиктором не тільки серцево-судинної смерті, але й такої від будь-яких інших причин [3].

Референтні значення: чоловіки – 5,9-16 мкмоль/л, жінки – 3,4-20,4 мкмоль/л.

Гіпергомоцистеїнемія – незалежний фактор ризику серцево-судинних захворювань. За даними численних клінічних досліджень, при збільшенні рівня гомоцистеїну в плазмі на 5 мкмоль/л в 1,3-1,7 разів зростає ризик розвитку серцево-судинної патології. Крім того, збільшується ризик розвитку хвороби Альцгеймера і старечого недоумства. У пацієнтів із цукровим діабетом при гіпергомоцистеїнемії частіше виникають різні судинні ускладнення: нефропатія, мікроангіопатії, ретинопатія та ін [1].

Аналіз на гомоцистеїн, поряд з іншими лабораторними тестами (холестерин, ліпопротеїди високої і низької щільності, фібриноген, С-реактивний білок та ін.), є необхідним під час обстеження осіб із груп ризику серцево-судинних захворювань.

Мікроальбумінурія (МАУ)

Мікроальбуміни – це група білків із низькою молекулярною масою, що циркулюють у крові людини. Їх поява в сечі – один із найбільш ранніх лабораторних показників нефропатії (насамперед діабетичної) [5].

Альбуміни – це розчинні у воді білки. Вони синтезуються в печінці і становлять більшу частину білків сироватки крові. В організмі здорової людини в нормі з сечею виводиться лише невелика кількість альбумінів, що мають найменший розмір, – мікроальбуміни, адже ниркові клубочки неуражених нирок для більш великих за розміром молекул альбуміну непроникні. При початкових стадіях ураження клітинних мембран ниркового клубочка з сечею виводиться все більше мікроальбумінів, у міру прогресування ураження починають виділятися і більші альбуміни. Цей процес поділений на стадії за кількістю білків, що екскретуються (від 30 до 300 мг/добу, або від 20 до 200 мг/мл у ранковій порції сечі прийнято вважати мікроальбумінурією (МАУ), а понад 300 мг/добу – протеїнурією) [9].

Мікроальбумінурією на сьогодні вважають рівень екскреції альбуміну з сечею від 30 до 300 мг/добу (або від 20 до 200 мкг/хв).

У європейських країнах для визначення втрат білка з сечею також нерідко використовують величину співвідношення альбумін/креатинін у сечі. Так, на мікроальбумінурію вказують цифри 2,5-30 мг/ммоль у чоловіків і 3,5-30 мг/ммоль у жінок (нижня межа цього відношення в жінок відрізняється у зв'язку з більш низьким рівнем екскреції креатиніну). Однак є свідчення, що навіть ще більш низькі рівні екскреції альбуміну з сечею також вказують на підвищений ризик серцево-судинних захворювань та/або кардіоваскулярної смерті [1].

МАУ завжди передуює протеїнурії. Однак, як правило, при виявленні в пацієнта протеїнурії зміни в нирках вже незворотні і лікування може бути спрямовано лише на стабілізацію процесу. На стадії МАУ зміни в ниркових клубочках ще можна зупинити за допомогою правильно підібраної терапії. Таким чином, під мікроальбумінурією розуміють виділення альбуміну з

сечею в такій кількості, яка перевищує фізіологічний рівень його екскреції і передує протеїнурії [3].

Екскреція альбуміну з сечею коливається протягом доби в широких межах. Наприклад, у нічний час екскреція альбуміну з сечею на 30-50% менша, ніж у денний час, що, мабуть, пов'язано з тим, що вночі в горизонтальному положенні нижчий рівень системного артеріального тиску (АТ), нирковий плазмоток і швидкість клубочкової фільтрації. З іншого боку, рівень екскреції альбумінів із сечею значно зростає у вертикальному положенні і після фізичного навантаження – від 30 до 300 мг/л.

Екскреція альбуміну з сечею значно збільшується при підвищеному споживанні білків з їжею, після важкого фізичного навантаження, у хворих з інфекцією сечовивідних шляхів і серцевою недостатністю, а також із деякими іншими захворюваннями. З іншого боку, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту і нестероїдні протизапальні препарати можуть зменшувати екскрецію альбуміну з сечею [9].

Швидкість екскреції альбумінів із сечею значною мірою залежить від віку і раси, а також маси тіла і рівня артеріального тиску. Аномальна екскреція альбуміну з сечею частіше зустрічається в осіб похилого віку, ніж у більш молодих; частіше у негрів, ніж у білих. Мікроальбумінурія часто поєднується з ожирінням і артеріальною гіпертензією. У курців екскреція альбуміну з сечею вища, ніж у тих, хто не палить.

Враховуючи значну варіабельність екскреції альбумінів із сечею, діагностичне значення має лише персистуюча мікроальбумінурія, під якою розуміють виявлення мікроальбумінурії не менше ніж у двох із трьох послідовних аналізів сечі, виконаних за 3-6 місяців.

Експерти ВООЗ та інші дослідники рекомендують щорічно визначати екскрецію альбуміну з сечею у хворих на цукровий діабет I типу старше 12-15 років через 5 років після початку захворювання і у всіх хворих на цукровий діабет II типу до 70 років [4].

Поширеність мікроальбумінурії в загальній популяції коливається від 5 до 15%.

У розвитку нефропатії (як діабетичної, так і викликанної гіпертензією, гломерулонефритом) виділяють два періоди. Перший – доклінічний, протягом якого практично неможливо виявити які-небудь зміни в нирках, використовуючи традиційні клінічні та лабораторні методи дослідження. Другий – клінічно вираженої нефропатії – значна нефропатія з протеїнурією і хронічною нирковою недостатністю. У цьому періоді порушення функцій нирок вже можна діагностувати. Тільки за допомогою визначення мікроальбуміну в сечі можна виявити початкову стадію нефропатії. При деяких захворюваннях нирок МАУ дуже швидко переходить у протеїнурію. МАУ може протягом декількох років передувати проявам ДН [8].

Раннє виявлення ДН надзвичайно важливо, оскільки доведена можливість уповільнення розвитку ДН і ниркової недостатності. Єдиним лабораторним критерієм, що дозволяє з високим ступенем достовірності виявити доклінічну стадію ДН, є МАУ.

Доцільно призначати аналіз на мікроальбумін сечі при початкових ознаках нефропатії у вагітних, але за відсутності протеїнурії (для диференціальної діагностики) [9].

Мікроальбумінурія є найважливішою ранньою ознакою ураження нирок, що відображає початкові стадії патології судин (ендотеліальної дисфункції, атеросклерозу) і незмінно корелює зі збільшенням серцево-судинної захворюваності та смертності. Як показують клінічні дослідження, вже найменші рівні підвищення екскреції альбуміну з сечею чітко асоціюються зі значним зростанням ризику кардіоваскулярних подій, у тому числі фатальних, а прогресуюче з часом збільшення рівня мікроальбумінурії однозначно вказує на погіршення стану судин і, відповідно, обумовлює додаткове підвищення ризику. У зв'язку з цим мікроальбумінурія визнана незалежним чинником серцево-судинного ризику і найбільш ранньою (доклінічною) ознакою ураження таких вразливих органів-мішеней, як нирки.

Ще в 1999 р. Всесвітня організація охорони здоров'я визначила мікроальбумінурію як один із компонентів метаболічного синдрому, що відображало істотний внесок цього чинника ризику в кардіоваскулярну захворюваність і смертність у хворих на ЦД. Відповідно до цього змінилося і визначення метаболічного синдрому. Експерти ВООЗ рекомендували щорічно визначати екскрецію альбуміну з сечею у хворих на ЦД 1-го типу старше 12-15 років через 5 років після початку захворювання і у всіх хворих на ЦД 2-го типу до 70 років. Однак незабаром стало зрозуміло, що мікроальбумінурія зустрічається не тільки при діабетичній нефропатії, вона є чутливим і раннім предиктором кардіоваскулярного ризику в цілому в пацієнтів з АГ незалежно від наявності ЦД або перш існуючої патології нирок [3].

Фактор фон Віллебранда (Фактор Віллебранда, vWF)

Фактор фон Віллебранда – глікопротеїн плазми крові, який відіграє важливу роль у гемостазі. Фактор фон Віллебранда зв'язує субендотеліальний колагеновий матрикс і тромбоцитарний рецептор GPIIb-IX-V і, таким чином, забезпечує прикріплення тромбоцитів до ділянки пошкодженої судини. Крім цього, фактор Віллебранда є носієм фактора згортання крові VIII, стабілізує його структуру і доставляє до місця пошкодження [1].

Фактор фон Віллебранда синтезується в ендотеліальних клітинах і мегакаріocyтах як внутрішньоклітинний протеїн у формі пропротеїну з молекулярною масою 240 kD. Перед секрецією з клітин попередник зрілого білка проходить стадії протеолітичного розщеплення, глікозилювання, карбоксилювання, сульфатування. Відомо, що фактор фон Віллебранда (vWF), білок плазми крові людини, містить 4 типи повторюваних доменів (A – D), що наявні в 2-5 копіях кожен, причому C- і D-домени знайдені в деяких секретованих білках, у тому числі в муцині.

Фактор фон Віллебранда тромбоцитний бере участь у адгезії тромбоцитів [8].

У нормі вміст фактора фон Віллебранда в плазмі становить 10 мг/л.

Помірне зниження рівня фактора фон Віллебранда або його високомолекулярних олігомерів у плазмі порушує адгезію тромбоцитів і призводить до кровоточивості.

Підвищені рівні антигену vWF/активності є індикатором пошкодження ендотелію при судинних захворюваннях. Попередні дослідження показали, що пошкодження ендотелію може бути істотним при гіпертензивних судинних ускладненнях. При багатьох захворюваннях, що супроводжуються гострим і хронічним пошкодженням ендотелію (цукровий діабет, атеросклероз, пухлини різної локалізації, гестоз і т.д.), рівень vWF у крові значно підвищується. Проте коротке підвищення vWF після фізичного навантаження, введення адреналіну або вазопресину, а також під час вагітності може бути скоріше показником активації або стимуляції ендотеліальних клітин, ніж ушкодження ендотелію. Зниження концентрації vWF виявлено при гіпотиреозі і системному червоному вовчаку. Набуті форми захворювання описані при автоімунних порушеннях, хворобі Вальденстрема, доброякісних моноклональних гаммапатіях, карциномі надниркових залоз, ревматоїдних васкулітах і діабеті [3].

Ендотелін

Ендотелін був уперше ідентифікований у 1988 році в культурі ендотеліальних клітин аорти свині.

Ендотелін є головним вазоконстрикторним пептидом. Вазоконстрикторний потенціал ендотеліну в 10 разів вищий, ніж у ангіотензину II. На сьогодні виділені та очищені три ізоформи ендотеліну: ендотелін-1, ендотелін-2 та ендотелін-3. Всі ізоформи ендотеліну складаються з 21 амінокислотних залишків. Синтез ендотеліну кодується різними генами [8].

Ендотелін-2 має дуже близьку гомологію з ендотеліном-1, відрізняючись за структурою за двома амінокислотними залишками. Подібно до інших пептидних гормонів, ендотелін утворюється при протеолітичній обробці специфічного препроендотеліну. Цей поліпептид, відомий під

назвою Big-ендотелін, складається з 38 амінокислотних залишків. Процес перетворення Big-ендотеліну в ендотелін здійснюється під дією мембранозв'язаної металопротеїнази – ендотелінперетворюючого ферменту. Фізіологічне значення розщеплення Big-ендотеліну в ендотелін полягає в тому, що вазоконстрикторна активність ендотеліну в 140 разів вища порівняно з активністю Big-ендотеліну. Ендотелін має дуже короткий період напіврозпаду (близько 40 секунд), тоді як період напіврозпаду Big-ендотеліну набагато більший. Ендотелін ідентифікований у різних тканинах, таких як легені, нирки, мозок, периферичні ендокринні тканини, плацента. Ендотелін-1, на відміну від ендотеліну-2 й ендотеліну-3, продукується також ендотеліальними клітинами [4].

Ендотелін-1 (ЕТ-1) – пептид ендотеліального походження, що володіє потужними вазоконстрикторними і мітогенними властивостями. Це найсильніший з усіх ендогенних вазоконстрикторів, що в 100 разів перевищує ефекти норадреналіну, в 10 разів – ангіотензину II. Мало відомо про фізіологічну роль ендотеліну-1, проте експерименти на тваринах продемонстрували його важливість для нормального розвитку, наприклад тимуса і щитоподібної залози, також він може відігравати суттєву роль у гомеостазі серцево-судинної системи.

Високі рівні ендотеліну-1 відзначаються у всіх пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією різної етіології і корелюють із тяжкістю перебігу захворювання, яка виражається в різних небажаних ефектах переважно на судини. Доведено, що підвищення рівня ендотеліну-1 у крові безпосередньо пов'язане зі збільшенням частоти розвитку ішемії та інфарктів міокарда [1].

Ефекти ендотеліну-1:

– вазоконстрикторний – підвищує легеневий судинний опір і тиск у легеневій артерії, викликаючи:

- проліферацію гладких судинних клітин;
- гіпертрофію гладком'язового шару судин;
- фіброз інтими з підвищенням жорсткості легневих судин;

– прозапальний:

- підвищення судинної проникності;
- активація нейтрофілів і опасистих клітин;
- стимуляція продукції цитокінів;
- індукція експресії інтегринів, що підсилюють міграцію та адгезію клітин фібробластів і тромбоцитів;

– імуномодулюючий:

- активація Т-лімфоцитів у виличковій залозі;
- посилення імунної відповіді.

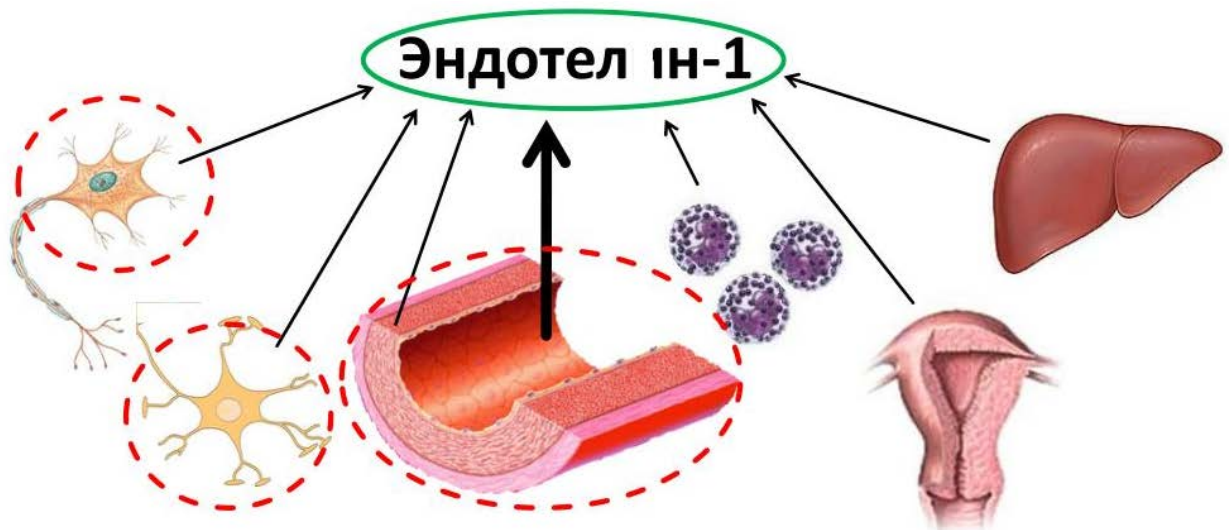


Рис.7. Ендотелін-1

Джерело зображення: <https://www.slideserve.com/kishi/1811355>

Ендотелін-1 не накопичується в ендотеліальних клітинах, але дуже швидко утворюється під впливом багатьох факторів: адреналіну, ангіотензину II, вазопресину, тромбіну, цитокінів і механічних впливів. У фізіологічних концентраціях ендотелін діє на ендотеліальні рецептори, викликаючи вивільнення чинників релаксації, а в більш високих – активує рецептори на клітинах гладеньких м'язів, стимулюючи стійку вазоконстрикцію. Таким чином, за допомогою одного і того ж фактора

реалізуються дві протилежні судинні реакції (скорочення і розслаблення), що викликаються різними механізмами [8].

Ендотелін-3 вважається відносно специфічним для головного мозку, де він утворюється в найбільшій кількості.

Було показано, що ендотелін і Big-ендотелін мають прогностичне значення при порушенні серцевої діяльності, інфаркті міокарда. Крім того, ендотелін є маркером коронарного атеросклерозу і коронарної ендотеліальної дисфункції, при порушеннях функціонування печінки, зниженні функції нирок. Високий рівень ендотеліну в плазмі спостерігається при різних станах: ішемії, після гемодіалізу та вираженій гіпертензії. Високі рівні ендотеліну спостерігаються і після трансплантації серця, печінки, нирок, кісткового мозку [1]. Оскільки ендотелін діє переважно місцево, природно припустити, що підвищення утворення і надходження в кров може бути причиною виникнення і поглиблення тяжкості перебігу ішемічної хвороби серця.

Нормальні значення ендотеліну-1 у плазмі крові людини з антикоагулянтом ЕДТА становлять 0,0-0,25 фмоль/мл.

КЛІНІЧНА ОЦІНКА БІОМАРКЕРА СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ

С-реактивний білок

С-реактивний білок – біомаркер системного запалення. Як і тропонін, СРБ дозволяє уточнити прогноз для хворих із гострим коронарним синдромом [7].

С-реактивний білок (англ. C-reactive protein, CRP) – білок плазми крові, що відноситься до групи білків гострої фази, концентрація яких підвищується при запаленні. Відіграє захисну роль, зв'язуючи бактеріальний полісахарид *Streptococcus pneumoniae*. С-реактивний білок використовується в клінічній діагностиці поряд з ШОЕ як індикатор запалення.

Уперше СРБ був ідентифікований понад 50 років тому як реактант гострої фази, що сприяє активації системи комплементу. Свою назву він отримав через здатність преципітувати С-полісахарид клітинної стінки пневмокока.

СРБ синтезується в печінці і складається з п'яти кільцевих субодиниць. Проведені дослідження показали, що СРБ володіє біологічною активністю: підсилює рухливість лейкоцитів, зв'язуючись із Т-лімфоцитами, впливає на їх функціональну активність, ініціюючи реакції преципітації, аглютинації, фагоцитозу і зв'язування комплементу [1].

Є багато даних про роль СРБ у патогенезі атеросклеротичних пошкоджень: участь в активації комплементу і моноцитів, стимулюванні експресії цитокінів і молекул адгезії (sICAM-1, sVCAM-1, Е-селектину) на поверхні ендотелію, зниженні секреції ІЛ-10, підвищенні секреції ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП, зв'язуванні і модифікації ліпопротеїнів низької щільності, зв'язуванні бактеріального ендотоксину та ін. Період напівжиття СРБ становить 19 годин; він не поглинається і не продукується під час реакції [8].

В останні роки як предиктори розвитку ІМ розглядають підвищення СРБ. Пацієнти без біохімічних ознак некрозу міокарда, але з підвищеним СРБ становлять групу підвищеного ризику несприятливих результатів.

Фізіологічна роль СРБ різноманітна. Одна з найважливіших функцій – участь у захисних реакціях організму. СРБ вважається важливим маркером запальних процесів.

Концентрація СРБ у сироватці або плазмі зростає протягом 24-48 годин після гострого пошкодження тканин, досягає піку в гострій стадії і знижується після завершення запалення або травми. Якщо в нормі концентрація СРБ у сироватці становить близько 1 мкг/мл, то при гострофазному процесі вона швидко зростає до 1-2 мг/мл [3].

Водночас базовий рівень СРБ, який визначається високочутливим методом (hs-CRP), відображає уповільнене запалення в інтимі судини й проспективно визначає ризик розвитку судинних ускладнень, доповнюючи прогностичну інформацію, яку дають класичні фактори ризику, такі як паління, ожиріння, інсулінорезистентність та ін.

Базовий рівень СРБ – це концентрація, яка стабільно виявляється в практично здорових осіб, а також у пацієнтів за відсутності гострого запального процесу або поза загостренням захворювання. Саме для визначення базового рівня СРБ використовують методи високочутливого аналізу. Великі проспективні епідеміологічні та клінічні дослідження, проведені починаючи з середини 90-х років, показали, що величина базового рівня СРБ має важливе практичне значення, тому вона безпосередньо пов'язана з ризиком розвитку важких ССЗ та їх ускладнень [8].

СРБ є компонентом двох типів запальних процесів: гострого запального процесу і млявоплинного запального процесу. Гострий запальний процес пов'язаний із системними інфекціями або з некрозом тканин, і при цьому СРБ зростає в діапазоні від 10 мг/л (іноді до 1000 мг/л), а динаміка рівнів у цьому діапазоні відображає перебіг запального процесу.

Уповільнений запальний процес, як правило, пов'язаний з ендотелієм і не пов'язаний з інфекціями. Концентрація СРБ знаходиться, як правило, у високочутливому діапазоні від 0,5 до 10,0 мг/л і позначається як hs-CRP (високої чутливості С-реактивний білок). Рекомендується такий алгоритм

вимірювання СРБ. Спочатку необхідно провести вимірювання СРБ у гострозапальному діапазоні з метою виявлення інфекційних і запальних захворювань. У разі перевищення СРБ вище 10 мг/л проводять подальше обстеження пацієнта для виявлення інфекційних і запальних захворювань із подальшим обстеженням на онкологічне захворювання [7].

Якщо рівні СРБ нижчі 10 мг/л, проводять високочутливе вимірювання, обов'язково дублюючи дослідження, а також наступне вимірювання через два тижні. Підвищення hs-СРБ свідчить про те, що це початкова стадія розвитку ендотеліальної дисфункції і ризик гострих коронарних подій та інсультів у наступні 5-7 років.

Базовий рівень СРБ – це концентрація, яка стабільно визначається в практично здорових осіб, а також у хворих за відсутності запального процесу або поза загостренням захворювання. Саме для визначення базового рівня СРБ використовують методи високочутливого аналізу (hs-СРБ). У нормі останній виявляється в концентрації 0-1,1 мг/л (у середньому – 0,14 мг/л). Рівень hs-СРБ відображає інтенсивність запального процесу. На тлі інфекції або запальної реакції в організмі його вміст у крові може збільшуватися більшу ніж у 20 разів. Підвищення концентрації hs-СРБ починається через 14-24 годин від початку запалення і зникає в ході реконвалесценції. При гострому інфаркті міокарда його рівень підвищується через 18-36 годин після початку захворювання, до 18-20-го дня знижується і до 30-40-го повертається до норми [1].

На базовий рівень hs-СРБ впливає ряд факторів. За наявності надлишкової маси тіла, гіперліпідемії, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, метаболічного синдрому, хронічних запальних захворювань (ревматоїдного артриту та ін.), хронічних інфекцій (гінгівіт, бронхіт та ін.), при використанні препаратів естрогенів і прогестагенів, комбінації валсартану з гідрохлортіазидом, а також у курців рівень hs-СРБ вищий.

Знижений його рівень спостерігається при помірному вживанні алкоголю, підвищеній фізичній активності, зниженні маси тіла та

використанні таких лікарських препаратів, як статини, фібрати, ніацин, глюкокортикостероїди, інгібітори циклооксигенази-2 і валсартан [8].

При рівні hs-CРБ > 10 мг/л необхідно проводити повторне його дослідження через два тижні, оскільки таке його підвищення може свідчити про наявність інфекційних і запальних захворювань, що маскують оцінку ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

Проведені, починаючи з середини 90-х років, великі проспективні епідеміологічні та клінічні дослідження показали, що величина базового рівня hs-CРБ має важливе практичне значення, адже вона безпосередньо пов'язана з ризиком розвитку важких серцево-судинних захворювань та їх ускладнень – гострого інфаркту міокарда та мозкового інсульту [1].

Враховуючи наявні дані про величину і значення базового рівня hs-CРБ, можна констатувати таке:

- Визначення hs-CРБ стало необхідною методичною основою для сучасних наукових і клінічних досліджень ролі запалення при атеросклерозі.
- Базовий рівень CРБ має прогностичне значення: дозволяє оцінити ступінь ризику розвитку гострого інфаркту міокарда, мозкового інсульту чи раптової серцевої смерті в осіб, які не страждають на серцево-судинні захворювання.

Дані, засновані на результатах різних досліджень зв'язку величини базового рівня CРБ (hs-CРБ) із ризиком судинних ускладнень, представлені в табл. 5.

Таблиця 5

Базовий рівень CРБ – предиктор судинних ускладнень

Концентрація CРБ, мг/л	Ризик судинних ускладнень (інсульт, ГІМ)
<1	Мінімальний
1,1-1,9	Низький
2,0-2,9	Помірний
>3	Високий

Джерело зображення: <https://essuir.sumdu.edu.ua>

Рівень hs-CРБ від 3 до 10 мг/л є ознакою уповільненого запального процесу і пов'язаний із високим ризиком. Для стратифікації ризику судинних ускладнень значущим є рівень СРБ, що не перевищує 10 мг/л. Якщо рівень СРБ вище 10 мг/л, то, очевидно, він пов'язаний із наявністю гострого запалення, хронічного захворювання, травми та ін. Слід підкреслити, що мова йде саме про базовий рівень СРБ, який вимірюється не раніше ніж через 2 тижні після зникнення симптомів будь-якого гострого захворювання або загострення хронічного захворювання і в стабільності якого можна переконатися, повторивши вимірювання [3].

Hs-CРБ є незалежним сильним предиктором гострого інфаркту міокарда в практично здорових осіб середнього віку, чоловіків і жінок, у осіб літнього віку, у хворих на ІХС. Найбільше прогностичне значення має поєднане визначення hs-CРБ та індексу атерогенності (hs-CРБ + ЗХС / ХС-ЛПВЩ).

Незважаючи на те, що hs-CРБ є незалежним предиктором ризику серцево-судинних захворювань і ускладнень, аналіз великої кількості даних проспективних клінічних досліджень показав, що є позитивна кореляція між рівнем hs-CРБ і низкою класичних факторів ризику, таких як паління, ожиріння, інсулінорезистентність тощо (табл. 6). Помірне споживання алкоголю, регулярне фізичне навантаження, лікування ожиріння, навпаки, пов'язані зі зниженням рівня hs-CРБ і зниженням ризику судинних ускладнень [7].

Зниженню рівня СРБ сприяє медикаментозна терапія. Такі препарати, як аспірин, статини, призводять до достовірного зниження hs-CРБ в осіб із початково підвищеним базовим рівнем. Цей протизапальний ефект ліпідознижувальних препаратів статинів пояснює їх позитивну терапевтичну дію в пацієнтів із нормальним рівнем холестерину [9].

Зв'язок факторів ризику серцево-судинних захворювань із рівнем hs-CРБ

Підвищений рівень hs-CРБ	Низький рівень CРБ
Артеріальна гіпертензія	Помірне споживання алкоголю
Підвищення індексу маси тіла	Висока фізична активність (регулярні фізичні вправи)
Паління	Зниження маси тіла
Метаболічний синдром, цукровий діабет	Прийом препаратів
↓ рівень ХС-ЛПВЩ	Аспірин
↑ рівень тригліцеридів	Статини
Гормони (естрогени, прогестерон)	Фібрати
Хронічна інфекція (гінгівіт, бронхіт та ін.)	Похідні нікотинової кислоти
Хронічні запальні захворювання (системні, ревматичні)	

Джерело зображення: <https://essuir.sumdu.edu.ua>

Найбільш надійну оцінку прогностичної значущості hs-CРБ як фактора судинного ризику дають результати проспективних епідеміологічних і клінічних досліджень. До сьогодні опубліковано дані понад 10 великих досліджень із тривалістю спостереження до 8-10 років і за участю більше 40 тисяч обстежених осіб, чоловіків і жінок молодого (до 30 років), середнього та старшого віку, практично здорових і хворих на судинні захворювання. Коротко підсумовуючи основні результати цих досліджень, можна сформулювати ділянки клінічного застосування hs-CРБ таким чином:

- Базовий рівень hs-CРБ – предиктор судинних ускладнень (гострий інфаркт міокарда, мозковий інсульт) у практично здорових осіб середнього і літнього віку, у хворих на ІХС. Крім того, базовий рівень hs-CРБ – предиктор смерті від судинних і загальних причин, особливо в осіб літнього віку [7].

- При ГКС дестабілізацію (розрив) атероми й утворення тромбу пов'язують із процесами запалення. У хворих із нестабільною стенокардією

підвищений базовий рівень hs-CRP зустрічається значно частіше (в 70% пацієнтів), ніж при стенокардії напруги (у 20% хворих). Більше того, серед хворих із нестабільною стенокардією, в яких розвинувся гострий інфаркт міокарда, рівень hs-CRP був підвищений (>3 мг/л) практично у всіх (98%) пацієнтів [8].

- При стратифікації ризику ранньої (до 14 днів) летальності у хворих із нестабільною стенокардією та гострим інфарктом міокарда найбільш інформативно поєднане визначення hs-CRP та рівня серцевого тропоніну T: підвищення обох маркерів ризику (hs-CRP $> 1,55$ мг/л, тропонін T $> 0,1$ мг/л) пов'язане з найбільшим ризиком смерті, рівні hs-CRP $< 1,55$ мг/л і тропоніну T $< 0,1$ мг/л – із мінімальним ризиком.

- У кардіохірургічних хворих початково підвищений рівень hs-CRP пов'язаний із ризиком ранніх відстрочених ускладнень після операції коронарного шунтування у хворих на ІХС.

- При ангіопластиці зі стентуванням коронарних артерій у хворих на ІХС високий вихідний рівень hs-CRP пов'язаний із більш високим ризиком подальшого рестенозу [1].

- Базовий рівень hs-CRP може визначати ефективність первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань та їх ускладнень. При мінімізації факторів ризику атеросклерозу, пов'язаних із способом життя: відмова від паління, регулярне фізичне навантаження, лікування ожиріння, знижується базовий рівень hs-CRP і коронарний ризик. Крім того, прийом аспірину з метою профілактики судинних ускладнень виявляється ефективним тільки в осіб з початково підвищеним базовим рівнем hs-CRP. Прийом статинів із метою профілактики ІХС також ефективний у осіб із підвищеним базовим рівнем hs-CRP [8].

У 2003 році Американською кардіологічною асоціацією були рекомендовані правила застосування hs-CRP для оцінки ризику ССЗ і запропоновані алгоритми підрахунку кардіоризику, що включають 6 показників: вік, статус паління, систолічний артеріальний тиск, загальний

холестерин, ХЛПВЩ, hs-СРБ, випадки ІМ (інфаркту міокарда) в сімейному анамнезі. Більше того, рівні hs-СРБ не тільки передбачають майбутній ризик інфаркту міокарда, ішемічного інсульту і кардіальної смерті, але й тісно пов'язані з метаболічним синдромом і цукровим діабетом. Нs-СРБ широко застосовується в клінічній практиці як незалежний показник кардіоваскулярного ризику в практично здорових осіб [7].

Після вивчення безлічі маркерів запалення Американським центром із контролю і профілактики захворювань спільно з Американською асоціацією серця в 2003 році опубліковано повідомлення з рекомендаціями щодо використання їх у клінічній практиці як одного з напрямків у загальній оцінці предикторів ризику ССЗ. Сформульовано декілька положень:

1. Прогностична цінність hs-СРБ вища, ніж всіх інших маркерів запалення (клас Іа, рівень доказовості В).

2. Інші маркери запалення, включаючи САА, фібриноген і прозапальні цитокіни, мають біологічні, економічні та аналітичні обмеження і не повинні використовуватися для оцінки коронарного ризику на додаток до hs-СРБ (клас ІІІ, рівень доказовості С) [1].

3. Рівень hs-СРБ не повинен визначатися у всієї дорослої популяції з метою виявлення серцево-судинного ризику (клас ІІІ, рівень доказовості С).

4. Оцінка hs-СРБ як незалежного маркера ризику повинна проводитися у всіх пацієнтів із факторами ризику ІХС одночасно з клінічним обстеженням, виявленням супутніх захворювань, оцінкою функції лівого шлуночка та інших маркерів (включаючи тропонін). Підвищення рівня hs-СРБ може слугувати приводом для зміни способу життя таких пацієнтів (клас Іа, рівень доказовості С).

5. У пацієнтів із хронічною ІХС або ГКС рівень hs-СРБ може використовуватися як незалежний маркер при прогнозуванні повторних судинних подій, включаючи смерть, ІМ і рестеноз після операцій реваскуляризації (клас Іа, рівень доказовості В) [3].

6. Рівень в hs-СРБ може використовуватися для оцінки ризику серцево-судинних ускладнень.

7. Вимірювання рівня hs-СРБ необхідно проводити не раніше ніж через 2 тижні після зникнення симптомів будь-якого гострого захворювання або загострення хронічного захворювання. У пацієнтів із рівнем hs-СРБ > 10 мг/л, що виявляється при повторному дослідженні через 2 тижні, необхідно виключити наявність запальних або інфекційних захворювань (клас Па, рівень доказовості В) [7].

8. Результат визначення hs-СРБ повинен виражатися тільки в мг/л (клас І, рівень доказовості С).

9. Від рівня в hs-СРБ не повинні залежати заходи щодо ведення пацієнтів із ГКС і вторинної профілактики (клас ІІІ, рівень доказовості А).

10. Повторне визначення рівня hs-СРБ не повинно використовуватися для оцінки ефективності терапії (клас ІІІ, рівень доказовості С).

Базовий рівень СРР вимірюється не раніше ніж через 2 тижні після зникнення симптомів будь-якого гострого захворювання або загострення хронічного захворювання. У його стабільності можна переконатися, повторивши вимірювання. Базовий рівень СРБ – предиктор смерті від судинних і загальних причин, особливо в осіб літнього віку. У хворих із нестабільною стенокардією підвищений базовий рівень СРБ зустрічається значно частіше (в 70% пацієнтів), ніж при стенокардії напруги (у 20% хворих). Більше того, серед хворих із нестабільною стенокардією, в яких розвинувся ГІМ, рівень СРБ був підвищений (>3 мг/л) у 98% пацієнтів. У кардіохірургічних хворих початково підвищений рівень СРБ пов'язаний із ризиком ранніх відстрочених ускладнень після операції коронарного шунтування [8]. При ангіопластиці зі стентуванням коронарних артерій у хворих на ІХС високий вихідний рівень СРР пов'язаний із більш високим ризиком подальшого рестенозу. Базовий рівень СРБ може визначати й ефективність первинної та вторинної профілактики ССЗ та їх ускладнень. Є багато даних про роль СРБ у патогенезі атеросклеротичних пошкоджень.

Зокрема, СРБ бере участь у процесах, що відбуваються на початковій стадії ушкодження стінки судин: активації комплементу, моноцитів, стимулюванні експресії молекул адгезії ICAM-1, VCAM-1, E-селектину на поверхні ендотелію, зв'язуванні і модифікації ЛПНЩ, зв'язуванні бактеріального ендотоксину та ін. Найбільше прогностичне значення має поєднане визначення hs-CRP та індексу атерогенності [3].

Значення hs-CRP як предиктора несприятливих серцево-судинних подій вивчалось з середини 1990-х рр. Результати цих досліджень показали, що високий базовий рівень hs-CRP достовірно і незалежно пов'язаний із ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень як у здорових осіб, так і при симптомах атеросклерозу, а також із ризиком смерті від загальних причин і ССЗ. За прогностичною значущістю цей параметр не поступається більш традиційним факторам ризику (підвищення рівнів загального холестерину, ЛПНЩ, ліпопротеїну А, гомоцистеїну та ін.), а в ряді випадків перевершує їх. Існує думка, що рівень hs-CRP тим вищий, чим більше виражений коронарний стеноз, а зростання ризику розвитку ІМ прямо пропорційно збільшенню базового рівня hs-CRP. У хворих на стенокардію напруги підвищений базовий рівень hs-CRP зустрічається в 20% випадків, нестабільну стенокардію – в 70%, а ІМ – в 98%. Метааналіз ряду проспективних досліджень показав, що ризик несприятливих серцево-судинних подій у осіб із найбільшими рівнями hs-CRP в два-три рази вищий за ризик в осіб із найменшими його рівнями [11].

У тропонін-негативних хворих, що звернулися в стаціонар з приводу болю в грудній клітці, рівень hs-CRP > 3 мг/л асоціювався з 4,5-кратним підвищенням ризику ІМ і повторної госпіталізації, а вище 10 мг/л – із більш високою смертністю.

Крім того, рівень hs-CRP є предиктором повторних коронарних подій у пацієнтів із НС і гострим ІМ. Показано, що при рівні hs-CRP > 3 мг/л ризик повторних серйозних серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із НС і негативним тестом на тропонін Т збільшується в 5 разів. У дослідженні

CARE при обстеженні понад 700 пацієнтів із гострим ІМ показано, що в осіб із високим вмістом hs-СРБ (верхній квінтіль $> 6,6$ мг/л) відносний ризик розвитку повторних коронарних подій був на 75% вищий, ніж у пацієнтів із його низьким рівнем (нижній квінтіль $< 1,2$ мг/л). У дослідженні THROMBO підвищений рівень hs-СРБ асоціювався з повторними ішемічними подіями протягом 2 років [8].

При рівні hs-СРБ > 10 мг/л ризик смерті значно зростає як у ранній період ОКС, так і протягом 4 років після нього. Виявлено 18-кратне підвищення ризику смерті у хворих із НС і гострим ІМ без підйому сегмента ST при рівні

hs-СРБ $> 15,5$ мг/л. Під час оцінки прогностичної ролі hs-СРБ у 1042 пацієнтів із ГКС без підйому сегмента ST, які зазнали ранніх інвазивних втручань, стаціонарна смертність у хворих із рівнем hs-СРБ > 10 мг/л була втричі вища, ніж у пацієнтів з його рівнем < 3 мг/л, а в період від 20 місяців до 4 років зростала в 4 рази.

При обстеженні понад 7000 пацієнтів із ГКС у рамках дослідження GUSTO IV-ACS рівень hs-СРБ $> 9,62$ мг/л асоціювався з достовірним підвищенням ризику смерті на 2, 7 і 30-й день. У осіб із рівнем тропоніну Т $< 0,01$ мкг/л і рівнем hs-СРБ $< 1,84$ мг/мл смерть і гострий ІМ до 30-го дня відзначалися в 2,4% випадків, тоді як у пацієнтів із рівнем тропоніну Т $< 0,49$ мкг/л і рівнем hs-СРБ $> 9,62$ мг/л – у 12,5% [9].

У дослідженні FRISC більше ніж у 900 пацієнтів на 5-й місяць після ГКС при рівні hs-СРБ > 10 мг/л ризик смерті становив 7,5%, а при рівні < 2 мг/л – 2,2%. На 37-й місяць ризик смерті був 16,5 і 5,7% відповідно.

При важкому коронарному атеросклерозі рівень hs-СРБ є більш достовірним предиктором 3-річної виживаності, ніж ліпідний спектр плазми, а призначення статинів приводить до істотного покращення виживаності, причому даний ефект залежить не від початкового рівня ліпідів, а від рівня hs-СРБ.

Медикаментозна терапія ГКС такими засобами, як аспірин, клопідогрель і статини, знижує кардіальний ризик разом із рівнем hs-CРБ або є ефективною тільки у хворих із високим рівнем цього параметра [3].

У деяких дослідженнях показана значущість hs-CРБ як фактора ризику рестенозу після коронарної ангіопластики і стентування. Відзначено 5-кратне збільшення ризику смерті та ІМ в осіб із важкими захворюваннями периферичних судин і рівнем hs-CРБ > 11,7 мг/л. Підвищений рівень hs-CРБ

також асоціюється з раптовою смертю і персистою ФП. Він був відзначений і в пацієнтів із безсимптомним ураженням сонних артерій. Також переконливо доведено, що прогресування товщини комплексу інтима-медіа корелювало з рівнем hs-CРБ і фібриногену [1].

Хоча в нормі в біохімічному аналізі крові СРБ негативний, прийняті референсні значення від 0 до 1 мг/л. СРБ < 1 мг/л – низька ймовірність виникнення серцево-судинних захворювань і виникнення їх ускладнень; 1-3 мг/л – середня ймовірність; >3 мг/л – висока ймовірність виникнення серцево-судинних захворювань у практично здорових людей, а також висока ймовірність виникнення ускладнень у хворих; при СРБ > 10 мг/л необхідно провести повторний аналіз крові та додаткове діагностичне обстеження з метою виявлення причини хвороби [8].

КЛІНІЧНА ОЦІНКА СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ ТА ПОКАЗНИКІВ КОАГУЛОГРАМИ В КАРДІОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Система гемостазу – біологічна система, що забезпечує, з одного боку, збереження рідкого стану циркулюючої крові, а з іншого – попередження і припинення кровотеч [3].

Компонентами системи гемостазу є:

- судинно-тромбоцитарна ланка;
- система згортання крові (коагуляція);
- фізіологічні антикоагулянти;
- фібринолітична система (тромболізис).

Судинно-тромбоцитарний гемостаз. У судинно-тромбоцитарному механізмі згортання крові беруть участь судини, тканина, що оточує судини і формені елементи крові (головна роль належить тромбоцитам).

Тромбоцити утворюються в кістковому мозку з мегакаріоцитів. Тривалість їх життя становить близько 9 діб. При недостатній кількості тромбоцитів або їх функціональній неповноцінності розвивається мікроциркуляторний тип кровоточивості. До найважливіших функцій тромбоцитів відносять адгезивно-агрегаційну та ангіотрофічну [9].

В умовах норми ендотелій ефективно попереджає процеси адгезії, агрегації тромбоцитів, а також реакції коагуляції. Здатність ендотелію зберігати кров у рідкому стані забезпечується синтезом інгібітора агрегації тромбоцитів простацикліну і негативним зарядом ендотеліальних клітин. Окрім того, ендотеліальний білок тромбомодулін перешкоджає вже розпочатій коагуляції. Основною функцією тромбомодуліну є інактивація тромбіну і перетворення (модифікація) його на потужний активатор антикоагулянтної системи – протеїн С. За рахунок цього відбувається значуще зниження швидкості коагуляційних реакцій.

Ендотелій бере участь у фібринолізі за рахунок синтезу і виділення в кровотік тканинного плазміногенового активатора, який активує плазмінову систему [8].

При пошкодженні дрібні судини спазмуються. Цей спазм обумовлений скороченням гладких клітин, він виникає рефлекторно і продовжується серотоніном, тромбоксаном А₂, катехоламінами та іншими вазоконстрикторами, які з'являються з ендотеліальних клітин і тромбоцитів. Пошкодження судин супроводжується швидкою активацією тромбоцитів. Ця активація обумовлена появою високих концентрацій АДФ (із пошкоджених еритроцитів і судин), а також появою колагенових і фібрилярних структур із субендотелію. Контакт крові з колагеном негайно призводить до адгезії тромбоцитів, реалізованої за участю рецепторів GP-Ia, GP-Ib і фактора Віллебранда [3].

Під впливом АДФ, тромбоксану А₂ і катехоламінів тромбоцити склеюються між собою, утворюючи агрегати, які є основою тромбоцитарної пробки. Посиленню агрегації сприяє тромбін, який завжди з'являється в результаті згортання крові в місці пошкодження. Аглотинація та агрегація супроводжуються зміною форми тромбоцитів і появою рецепторів на мембрані тромбоцитів до фібриногену (GPІІb-IIIa), завдяки чому в присутності іонів Са⁺⁺ останній пов'язує між собою активовані тромбоцити. Такий зв'язок між активованими тромбоцитами не міцний. Саме тому таку агрегацію називають зворотною. Утворення міцної тромбоцитарної пробки відбувається після вторинної агрегації, яка супроводжується секрецією з тромбоцитів ПгG₂, ПгH₂, тромбоксану А₂, іонів Са⁺⁺, фактора активації тромбоцитів (ФАТ), адреналіну, норадреналіну, фібриногену та багатьох інших. Секреція цих речовин обумовлена активацією актоміозинового утворення тромбоцитів, що обумовлює виділення перерахованих вище субстанцій із тромбоцитів за рахунок підвищення тиску всередині тромбоцита. Крім того, активація актоміозинової системи веде до ретракції (скорочення та ущільнення) тромбоцитарної пробки [1].

У нормі кровотеча з дрібних судин припиняється не раніше ніж через 5 хвилин.

Коагуляційний гемостаз. При пошкодженні великих кровоносних судин тромбоцитарна пробка не здатна зупинити кровотечу. Тільки коагуляційний гемостаз здатний зупинити кровотечу з великої судини [4].

У коагуляційних реакціях беруть участь спеціальні білки, фосфоліпіди (з тромбоцитарної мембрани), іони кальцію. Більшість білків, що в коагуляції, є проферментами (позначаються римськими цифрами). Їх активація здійснюється за рахунок протеолізу (вони позначаються римськими цифрами з додаванням літери а, наприклад Па, Ха, Va та ін.).

Коагулограму проводять з метою вивчення здатності згортання крові. Головними показниками є протромбін і АЧТЧ. Показник АЧТЧ

використовується для контролю гепаринотерапії і в нормі становить 30-40 сек. Порушення згортання крові може призвести до небезпечних наслідків: підвищена швидкість гемостазу призводить до утворення тромбів, які є причиною інфарктів і інсультів, а зниження інтенсивності процесу спричиняє тривалі кровотечі [8].

Найбільш важливими є такі показники коагулограми:

1. Протромбін – фактор згортання крові, що характеризує стан системи згортання крові. Зміна його кількості в крові відображає порушення згортання крові. Підвищується протромбін при схильності до тромбозів.

2. МНВ (міжнародне нормалізоване відношення) – розрахунковий показник коагулограми, що показує відношення протромбінового часу пацієнта до нормального середнього протромбінового часу. Визначення МНВ необхідне для контролю терапії непрямими антикоагулянтами (протизгортаючими препаратами – варфарин). Таким пацієнтам необхідно контролювати МНО не рідше 1 разу на місяць. Надмірне підвищення МНО є вказівкою на схильність до кровотеч. Зниження показника свідчить про недостатній ефект протизгортаючих засобів і вказує на існуючий підвищений ризик тромбоутворення [9].

3. Протромбіновий індекс (ПТІ) – відношення часу згортання нормальної плазми до часу згортання плазми пацієнта, виражене у %. Підвищується при підвищенні згортання і схильності до тромбоутворення, а знижується при схильності до кровотеч [1].

4. Фібриноген – це білок, який становить основу кров'яного згустку при згортанні крові. Підвищується в крові при запальних процесах і відображає ризик розвитку серцево-судинних ускладнень за рахунок підвищення згортання крові. Знижується – при схильності до кровотеч, у тому числі і при вроджених дефектах, порушенні функції печінки та ін.

5. АЧТЧ (активованій частковий тромбoplastиновий час) – використовується для скринінгу оцінки згортання крові, а також для контролю за пацієнтами, які отримують гепарин. Даний тест визначає час утворення згустку крові після додавання спеціальних реагентів. Вкорочення АЧТЧ свідчить про підвищене згортання крові і схильність до тромбоутворення, а подовження – про знижене згортання і схильність до кровотеч [8].

Нормальні значення показників та їх характеристики представлені в табл. 8.

Таблиця 8

Референтні значення показників коагулограми

Назва тесту	Одиниці виміру	Референтне значення
МНВ		0,80-1,15
Протромбіновий час	сек	11,8-17,6
Фібриноген	г/л	2,0-4,0
АЧТЧ	сек	24,0-35,0
Антитромбін III	%	70-120

Джерело зображення: <https://essuir.sumdu.edu.ua>

МНВ (Міжнародне нормалізоване відношення), латинська аббревіатура INR (International Normalized Ratio) – додатковий спосіб виразу результатів протромбінового тесту, рекомендований для контролю терапії непрямыми

антикоагулянтами Комітетом експертів ВООЗ, Міжнародним комітетом з вивчення тромбозів і гемостазу і Міжнародним комітетом зі стандартизації в гематології [5].

МНВ розраховується за формулою: $MNV = (\text{протромбіновий час пацієнта} / \text{протромбіновий час донора})^{ISI}$, де ISI (International Sensitivity Index of thromboplastin); він же МІЧ (міжнародний індекс чутливості) – показник чутливості тромбопластину, що стандартизує його відносно міжнародного стандарту. МНВ – математична корекція, за допомогою якої проводиться стандартизація протромбінового часу, що дозволяє порівнювати результати, одержані в різних лабораторіях. МНВ і протромбін за Квіком корелюють негативно – зниженню протромбіну за Квіком відповідає підвищення МНВ.

Таблиця 9

Рекомендації для контролю рівня антикоагулянтів ВООЗ

Клінічний стан	Рекомендоване МНВ
Профілактика первинного і повторного тромбозу глибоких вен і легеневої тромбоемболії	2,5 (2,0-3,0)
Передопераційна підготовка: хірургічні втручання в ділянці стегна	2,0 (2,0-3,0)
Всі решта – хірургічні втручання	2,5 (1,5-2,5)
Лікування тромбозу глибоких вен, легеневої тромбоемболії і профілактика повторного венозного тромбозу	3,0 (2,0-4,0)
Профілактика артеріальної тромбоемболії, включаючи пацієнтів із штучними клапанами	3,5 (3,0-4,5)

Джерело зображення: <https://clincasequest.academy>

Рекомендовані рівні гіпокоагуляції при прийомі варфарину:

- високе МНВ – від 2,5 до 3,0;
- середнє МНВ – від 2,0 до 3,0;
- низьке – МНВ від 1,6 до 2,0.

**ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ПРИ
НАЙБІЛЬШ ПОШИРЕНИХ КАРДІОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ І
СТАНАХ**

Артеріальна гіпертензія	
Показник	Можливі зміни
Загальний аналіз крові	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Збільшення гемоглобіну і гематокриту ▶ «Гіпертензивна поліцитемія»
Біохімічний аналіз крові	▶ Гіперліпопротеїнемія
Загальний аналіз сечі	▶ У разі виникнення нефроангіосклерозу і ХНН – протеїнурія, мікогематурія, циліндрурія, гіпоізостенурія
Аналіз сечі за Зимницьким	▶ Гіпоізостенурія
Аналіз сечі за Нечипоренком	▶ Лейко- і еритроцитурія
Добова протеїнурія	▶ Збільшення рівня білка в сечі
Аналіз сечі	▶ Адреналін, норадреналін, 17-КС, ванілілмигдалева кислота
Аналіз сечі	▶ Мікроальбумінурія, протеїнурія
ІХС: стабільна стенокардія	
Показники ліпідного обміну	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Гіперліпідемія зі збільшенням концентрації ЛПНЩ ▶ Гіперхолестеринемія ▶ Гіпертригліцеридемія ▶ Гіперпре-β і β-ліпопротеїнемія ▶ Збільшення концентрації НЕЖК ▶ Гіперліпопротеїнемія II, III, IV типів
ІХС: інфаркт міокарда	
Загальний аналіз крові	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Помірний нейтрофільний лейкоцитоз у перші дні з нормалізацією до кінця першого тижня ▶ Збільшення ШОЕ з кінця першого тижня і нормалізацією до третього-четвертого тижня
Показники некрозу	▶ Позитивний тропоніновий тест із підвищенням рівня тропонінів (кількісно)

кардіоміоцитів	▶ Підвищення активності ЛДГ та АсАТ через 24-
ІХС: післяінфарктний кардіосклероз	
Показники ліпідного обміну	▶ Гіперліпідемія
Коагулограма	▶ Ознаки схильності до тромбоутворення
Перикардит	
Загальний аналіз крові	▶ Лейкоцитоз ▶ Зсув лейкоцитарної формули крові вліво ▶ Збільшення ШОЕ
Біохімічний аналіз крові	▶ Збільшення α_2 -глобулінів ▶ Підвищення рівня фібриногену ▶ Підвищення гаптоглобіну
Дослідження перикардіальної рідини	▶ Відносна щільність рідини 1018-100, якщо гнійний – 1040-1050 ▶ Вміст білка понад 30 г/л ▶ Реакція Рівальта + ▶ Переважання серед лейкоцитів нейтрофільних гранулоцитів (після бактеріальної інфекції) або лімфоцитів (туберкульозна етіологія), LE-клітин (якщо СЧВ), клітин Березовського-Штернберга (якщо лімфогранулематоз), атипових клітин (якщо пухлинний)
Інфекційний ендокардит	
Загальний аналіз крові	▶ Ознаки запального процесу
Посів крові для виявлення збудника	▶ Виявлення типового збудника інфекційного ендокардиту у двох різних культурах крові ▶ Стійко позитивний ріст мікроорганізмів: – у посівах крові з інтервалом понад 12 год – у 3 і більше з 4 або більше окремих посівів, якщо інтервал між першим і останнім отриманням крові не менше 1 год
Імунологічне дослідження	▶ Наявність ревматоїдного фактора в крові
Міокардити	
Загальний аналіз	▶ Збільшення ШОЕ

крові	▶ Лейкоцитоз
Біохімічні дослідження крові	▶ Гіпер- α_2 -гаммаглобулінемія ▶ Підвищення активності саркоплазматичних ензимів і ізоензимів у сироватці крові (АсАТ, ЛДГ, ЛДГ-1, КФК)
Імунологічні дослідження крові	▶ СРП + ▶ Сенсibiliзація лімфоцитів до антигенів міокарда (у реакції гальмування міграції лейкоцитів) ▶ Зміни показника спонтанної деградації базофільних гранулоцитів ▶ Збільшення співвідношення Т-лімфоцитів – хелперів і супресорів ▶ Підвищення експресії маркерів ранньої активації – антигенів CD25 (рецептор для інтерлейкіну-2) і CD17 (рецептор для трансферину) і пізнього активаційного маркера HLA-DR (антигенів гістосумісності II класу) ▶ Підвищення рівня імуноглобулінів ▶ Підвищення титру антитіл до мембран кардіоміоцитів ▶ Підвищення титру антивірусних антитіл
Дилятаційна кардіоміопатія	
Імунологічне дослідження крові	▶ Зниження активності природних кілерів Підвищення рівня фактора некрозу пухлин-альфа (порівняно зі здоровими) ▶ Наявність специфічних циркуляційних антитіл: – антиміозинові антитіла (до α - та β -важких ланцюгів міозину) – антиміохондріальні антитіла – до аденіннуклеотидного транслокатора – до β -адренорецепторів
Серцева недостатність	
Біохімічний аналіз крові	▶ Диспротеїнемія ▶ Гіпоальбумінемія Збільшення АлАТ, АсАТ, ЛДГ та ін. ▶ Гіпербілірубінемія ▶ Диселектролітемія з гіпокаліємією Порушення кислотно-основного балансу ▶ Визначення натрійуретичного пептиду крові

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1. У який період часу від початку гострого інфаркту міокарда найбільш інформативним є забір крові для визначення рівня тропонінів:

- A. 12-24 години
- B. 24-30 годин
- C. 6-7 годин
- D. 3-12 годин
- E. 12-48 годин

2. У хворого з гострим нападом болю за грудиною або в животі відносно підвищення сироваткової активності КФК > АСТ > АЛТ >> ГГТП > амілази. Найбільш вірогідний діагноз:

- A. Гострий панкреатит
- B. Гострий вірусний гепатит
- C. Ниркова колька
- D. Інфаркт міокарда
- E. Гострий плеврит

3. Який з нижче перерахованих маркерів гострого інфаркту міокарда найбільш специфічний для раннього виявлення захворювання:

- A. Міоглобін
- B. Кардіальні тропоніни
- C. МВ-фракція КФК
- D. Аспартатамінотрансфераза

E. Лактатдегідрогеназа

4. Для нападу стенокардії характерно все, крім:

- A. Загрудинної локалізації болю
- B. Колючого характеру болю
- C. Виникнення болю на висоті фізичного навантаження
- D. Ефекту від прийому нітрогліцерину під язик через 3-5 хв.
- E. Стискаючого характеру болю

5. Типова ЕКГ-ознака гострої стадії трансмурального інфаркту міокарда:

- A. Погана диференціація відрізків
- B. Зниження вольтажу
- C. Зникнення зубця R, формування QS
- D. Зміщення сегмента ST
- E. Блокада

6. У який період часу від початку гострого інфаркту міокарда найбільш інформативним є забір крові для визначення рівня креатинфосфокінази:

- A. 12-24 години

- В. 24-30 годин
- С. 6-7 годин
- Д. 3-12 годин
- Е. 12-48 годин

7. У який період часу від початку гострого інфаркту міокарда найбільш інформативним є забір крові для визначення рівня МВ-фракції креатинфосфокінази:

- А. 12-24 години
- В. 24-30 годин
- С. 6-7 годин
- Д. 3-12 годин
- Е. 12-48 годин

8. Через скільки діб маркер гострого інфаркту міокарда - рівень тропонінів, втрачає свою інформативність:

- А. 3-16
- В. 24-30
- С. 6-7
- Д. 6-12
- Е. 12-48

9. Через скільки діб маркер гострого інфаркту міокарда - рівень міоглобіну, втрачає свою інформативність:

- А. 3-16
- В. 1
- С. 6-7
- Д. 3-12

- Е. 12-48

10. Що не характерно для стенокардії напруги:

- А. Болі виникають при фізичному навантаженні
- В. Приступ знімається нітрогліцерином
- С. Приступ знімається валідолом
- Д. Біль іррадіює в ліву руку
- Е. Тривалість нападу до 15 хвилин

11. Які зміни в сечі характерні для хворого гіпертонічною хворобою II стадії:

- А. Піурія
- В. Лейкоцитурія 8-10 в п/з
- С. Глюкозурія
- Д. Жовчні пігменти
- Е. Мікроальбумінурія

12. У хворого з гіпертонічною хворобою I стадії в сечі можна виявити:

- А. Піурія
- В. Лейкоцитурія 8- 10 в п/з
- С. Глюкозурія
- Д. Мікроальбумінурія
- Е. Вірної відповіді немає

13. Оптимальний рівень систолічного АТ:

- A. 121 - 139 мм рт.ст.
- B. Менше 120 мм рт.ст.
- C. Більше 125 мм рт.ст.
- D. 130 - 160 мм рт.ст.
- E. Той, який найбільш прийнятний для пацієнта

14. У пацієнта розвинувся інсульт. Ускладненням якого захворювання він може бути?

- A. Колапсу
- B. Гіпертонічної хвороби
- C. Міокардиту
- D. Перикардиту
- E. Непритомності

15. Пацієнтка, 57 років, скаржиться на головний біль, запаморочення, шум у вухах, біль в ділянці серця, серцебиття, миготіння “мушок” перед очима, нудоту і блювання, озноб. АТ-170/100 мм.рт.ст., пульс 76 уд/хв. Для якого захворювання характерні дані скарги?

- A. Гіпертонічна хвороба.
- B. Ішемічна хвороба серця.
- C. Міокардит
- D. Напад стенокардії
- E. набряк легень

16. Жінка 68 років, хворіє на гіпертонічну хворобу, після емоціонального стресу раптово виник головний біль у потилиці,

шум у вухах, нудота. Яке обстеження буде найбільш інформативним у даному випадку для визначення діагнозу?

- A. Аускультация серця
- B. Дослідження властивостей пульсу
- C. Визначення частоти дихання
- D. Вимірювання артеріального тиску
- E. Визначення меж серця

17. Який критерій характерний для II ст. ГХ?

- A. Підвищення АТ
- B. Артеріолоспазм на очному дні
- C. Гіпертрофія правого шлуночка
- D. Гіпертрофія лівого шлуночка
- E. Артеріолосклероз в різних органах (мозок, серце, нирки)

18. Що не виявляють при дослідженні очного дна у хворих на артеріальну гіпертензію?

- A. Розширення артерій сітківки
- B. звуження артерій сітківки
- C. Розширення вен
- D. Звитість судин

- Е. Крововиливи в сітківку і плазморагії
19. Які показники АТ свідчать про 2 ступінь артеріальної гіпертензії?
- А. 120-139/85-89 мм рт.ст.
 - В. 140-159 та / або 90-109 мм рт.ст.
 - С. 160-179 та / або 100-109 мм рт.ст.
 - Д. ≥ 180 та / або ≥ 110 мм рт.ст.
 - Е. ≥ 140 -159/80-99 мм рт.ст.
20. Які скарги спостерігаються при гіпертонічному кризі?
- А. Головний біль
 - В. Запаморочення
 - С. Нудота
 - Д. Відчуття жару і важкості за грудиною
 - Е. Все перераховане вірно
21. Загальний набряк, пов'язаний із захворюванням серця, нирок або інших органів, називають:
- А. Асцит
 - В. Анасарка
 - С. Гідроторакс
 - Д. Пастозність
 - Е. Гідроперикардіум
22. У хворих серцевою недостатністю набряки локалізуються на
- А. Спині
 - В. Обличчі
 - С. На повіках
 - Д. На нижніх кінцівках
 - Е. На верхніх кінцівках
23. Для хвороб серцево – судинної системи характерне вимушене положення пацієнта в ліжку:
- А. Сидячи, спираючись руками на край ліжка
 - В. Сидячи з опущеними ногами
 - С. Лежачи на лівому боці
 - Д. Сидячи, нахилившись вперед, руками притискуючи передню стінку живота
 - Е. Лежачи на спині
24. Для хвороб серцево – судинної системи характерний відтінок шкірних покривів:
- А. Жовтушний
 - В. Бронзовий
 - С. Блідий
 - Д. Ціанотичний
 - Е. Рожевий
25. У пацієнта розвинувся інсульт. Ускладненням якого захворювання він може бути?
- А. Колапсу
 - В. Гіпертонічної хвороби

- C. Міокардиту
- D. Перикардиту
- E. Непритомності

26. Пацієнтка, 57 років, скаржиться на головний біль, запаморочення, шум у вухах, біль в ділянці серця, серцебиття, миготіння “мушок” перед очима, нудоту і блювання, озноб. АТ-170/100 мм.рт.ст., пульс 76 уд/хв. Для якого захворювання характерні дані скарги?

- A. Гіпертонічна хвороба.
- B. Ішемічна хвороба серця.
- C. Міокардит
- D. Напад стенокардії
- E. набряк легень

27. Жінка 68 років хворіє на гіпертонічну хворобу, після емоціонального стресу раптово виник головний біль у потилиці, шум у вухах, нудота. Яке обстеження буде найбільш інформативним у даному випадку для визначення діагнозу?

- A. Аускультация серця
- B. Дослідження властивостей пульсу
- C. Визначення частоти дихання
- D. Вимірювання артеріального тиску
- E. Визначення меж серця

28. Основним раннім симптомом правошлуночкової недостатності є

- A. Підвищення тиску (гіпертензія) в легеневій артерії.
- B. Незвучні дрібнопухирчасті хрипи в основі легень.
- C. Підвищення тиску в легневих капілярах.
- D. Підвищення кінцевого діастолічного тиску в правому шлуночку.
- E. набряк нижніх кінцівок

29. Яка причина хронічної правошлуночкової недостатності зустрічається найчастіше?

- A. Легенева емболія.
- B. Первинна легенева гіпертензія.
- C. Уроджена вада серця з гіперволемією малого кола кровообігу.
- D. Мітральний стеноз.
- E. Лівощлуночкова недостатність.

30. Чим супроводжується застійна серцева недостатність:

- A. Вміст альбумінів у плазмі зменшується.
- B. Збільшенням вмісту альбумінів у плазмі.

С. Вміст альбумінів у плазмі
не змінюється.

Д. Збільшенням альбуміно-
глобулінового
коефіцієнта.

Е. Вірної відповіді немає.

ТАБЛИЦЯ ВІДПОВІДЕЙ

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Е	Д	А	В	С	А	Е	А	В	С
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Е	Е	А	В	А	Д	Д	А	С	Е
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
В	Д	В	Д	В	А	Д	Е	Д	А

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Основна

1. Клінічна лабораторна діагностика: підручник / Л.Є. Лаповець, Г. Б. Лебедь, О.О. Ястремська та ін. – 2-е вид. – Київ : Медицина, 2021. – 472 с.
2. Катеренчук І. П. Клінічна оцінка, діагностичне та прогностичне значення результатів лабораторних досліджень. Ч. 1: Кардіологія / І.П. Катеренчук. – Медкнига, 2022. – 96 с.
3. Михайловська Н.С. Внутрішня медицина з оцінкою результатів досліджень : підруч. для студентів III курсу з навч. дисципліни «Внутрішня медицина з оцінкою результатів досліджень» спец.«Технології медичної діагностики та лікування» спец. «Лабораторна діагностика» / Н.С. Михайловська, Т.О. Кулинич, І.О. Стецюк [та ін.]. – 2-ге вид., перероб. і доповн. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2021. – 363 с.
4. Катеренчук І. П. Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці / І.П. Катеренчук. – Медкнига, 2020. – 228 с.
5. Михайловська Н. С. Особливості змін лабораторних показників при найбільш поширених кардіологічних захворюваннях : навч. посіб. для студентів III курсу мед. ф-ту, спец. «Лабораторна діагностика», за програмою навч. дисципліни «Внутрішня медицина з оцінкою результатів досліджень» / Н. С. Михайловська, О.О. Лісова. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2019. – 114 с.
6. Свінціцький А. С. Методи діагностики в клініці внутрішньої медицини: навч. посіб. для лікарів-інтернів і студентів мед. закл. вищ. освіти / А. С. Свінціцький. - Київ : ВСВ Медицина, 2019. - 1008 с.
7. Внутрішні хвороби : нац. підруч. : у 2-х ч. Ч. 1/ за ред. проф. Л.В. Глушка. – Київ : Медицина, 2019. – 680 с.
8. Внутрішні хвороби : нац. підруч. : у 2-х ч. Ч. 2/ за ред. проф. Л.В. Глушка. – Київ : Медицина, 2019. – 584 с.

Додаткова

9. Клінічна лабораторна діагностика: навч. посіб. для мед. ВНЗ IV рів. акред. / Б.Д. Луцик, Л.Є. Лаповець та ін.; за ред. Б.Д. Луцика. – 2-ге вид.– Київ, 2018. – 288 с.

10. Михайловська Н.С. Загальні принципи клініко-лабораторної діагностики захворювань внутрішніх органів: зб. тестових завдань та ситуаційних задач для підсумкового контролю знань студентів III курсу II мед. ф-ту, спец. «Лабораторна діагностика» за програмою навч. дисципліни «Внутрішня медицина»/ Н.С. Михайловська, Л.Є Міняйленко. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2018. – 126 с.

11. Михайловська Н.С. Основи клініко-лабораторної діагностики захворювань внутрішніх органів : навч.-метод. посіб. до практич. занять та самостійної роботи для студентів III курсу, спец. «Лабораторна діагностика» за програмою навч. дисципліни «Внутрішня медицина» / Н.С. Михайловська, О.О. Лісова. – Запоріжжя, ЗДМУ, 2017. – 221 с.

12. Внутрішня медицина: терапія / Середюк Н.М. та ін. – 4-е вид., виправл. – Київ : ВСВ Медицина, 2013. – 688 с.

13. Внутрішня медицина: poradnik лікарю загальної практики : навч. посіб. для студ. , лікарів-інтернів, слухачів вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації та закл. післядиплом. освіти / А.С. Свінціцький, О.О. Абрагамович, П.М. Боднар, В.І. Бульда, А.В. Острогляд та ін. ; за ред. А.С. Свінціцького. – К. : Медицина, 2014. – 1271 с. : табл., іл.

14. Внутрішня медицина : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / Н.М. Середюк ; за ред. Є.М. Нейка. – К. : Медицина, 2009. – 1102 с. : іл, табл.