

NEW BIOMARKERS FOR PROOF OF MYOCARDIAL ISCHEMIA- CURRENT ASPECTS

Denitsa Trancheva

Faculty of Public Health and Healthcare, “Angel Kanchev” University of Ruse, Bulgaria

deniza3@abv.bg

Abstract: Cardiovascular diseases are socially significant diseases that cause a very high mortality rate worldwide. They cause the death of 8-9 million people worldwide every year. In Bulgaria, about 60% of mortality is due to ischemic heart disease and cerebrovascular disease. Our country is in one of the leading places in Europe in terms of morbidity and mortality from cardiovascular diseases. In fact, they take more lives than many other leading causes of death combined. The significance of the topic is determined by the fact that cardiac diseases are the most common cause of death and disability of the affected population in industrialized countries. This determines their social significance. In this regard, medicine and the clinical laboratory as a modern medical specialty are constantly being improved - new modern technologies are being introduced, the spectrum of clinical and laboratory research is expanding, which enable clinicians to make an accurate diagnosis, risk stratification and prevention in patients with myocardial ischemia, making quick and effective medical decisions. This gives reason to consider laboratory diagnostics as an irrevocable and significant part of all medical disciplines. The aim of the article is to study and analyze the new biomarkers for proving myocardial ischemia, their role in the diagnosis, prognosis and therapeutic behavior in patients with acute coronary syndrome, as well as their presentation as reliable modern cardiac biomarkers in clinical-laboratory diagnostics in cardiac-vascular diseases. The study includes a survey of documents and sources regarding the application of modern biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia as biomarkers with high sensitivity and diagnostic specificity. Methods of analysis and theoretical reasoning were used based on the available scientific literature. Based on the review, it is proven that modern cardiac markers play an essential role in the prevention, treatment and prognosis of cardiovascular diseases. Examining the serum levels of biomarkers is closely related to the degree of myocardial ischemia, and the combination of several indicators of myocardial damage can improve the efficiency in making an accurate diagnosis and making the most accurate decisions about the health of patients, taking appropriate therapeutic measures to improve of their prognosis and quality of life. The full potential of these indicators has yet to be fully explored, which is also the reason for the scientific research interest in them.

Keywords: biomarkers, myocardial ischemia, clinical laboratory, clinical-laboratory diagnostics, cardiovascular diseases.

НОВИ БИОМАРКЕРИ ЗА ДОКАЗВАНЕ НА МИОКАРДНА ИСХЕМИЯ- АКТУАЛНИ АСПЕКТИ

Деница Транчева

Русенски университет „Ангел Кънчев“, Факултет „Обществено здраве и здравни грижи“

deniza3@abv.bg

Резюме: Сърдечно-съдовите заболявания са социално-значими заболявания, които са причина за много висок процент смъртност в световен мащаб. Те причиняват леталитет ежегодно на 8-9 милиона души по целия свят. В България около 60% от смъртността се дължи на исхемична болест на сърцето и мозъчно-съдова болест. Страната ни е на едно от челните места в Европа по заболеваемост и смъртност от сърдечно-съдови заболявания. В действителност те отнемат повече живот, отколкото много други водещи причини за смърт, взети заедно. **Значимостта на темата** се обуславя от факта, че кардиологичните заболявания са най-честата причина за смърт и инвалидизация на засегнатото население в индустриално развитите страни. Това определя тяхната социална значимост. В тази връзка медицината и клиничната лаборатория като съвременна медицинска специалност непрекъснато се усъвършенстват- въвеждат се нови съвременни технологии, разширява се спектъра на клинично- лабораторните изследвания, които дават възможност на лекарите-клиницисти за поставяне на точна диагноза, стратификация на риска и профилактиката при пациентите с миокардна исхемия, вземане на бързи и ефективни медицински решения. Това дава основание лабораторната диагностика да се разглежда като неотменна и значима част на всички медицински дисциплини. **Целта** на статията е да се проучат и анализират новите биомаркери за доказване на миокардна исхемия, тяхната роля в диагнозата, прогнозата и терапевтичното поведение при пациенти с остър

коронарен синдром, както и представянето им като едни надеждни съвременни сърдечни биомаркери в клинично- лабораторната диагностика при сърдечно-съдови заболявания. Изследването включва проучване на документи и източници относно приложението на съвременните биомаркери за диагностициране на миокардна исхемия като биомаркери с висока чувствителност и диагностична специфичност. Използвани са методи на анализ и теоретично разсъждение на базата на достъпната научна литература. **Изводи:** На базата на направения обзор се доказва, че съвременните сърдечни маркери играят съществена роля в профилактиката, лечението и прогнозата на сърдечно-съдовите заболявания. Изследване серумните нива на биомаркерите е тясно свързано със степента на миокардна исхемия, а комбинацията от няколко показателя за миокардно увреждане може да подобри ефективността при поставяне на точна диагноза и вземане на най-точните решения относно здравето на пациентите, предприемането на съответните терапевтични мерки за подобряване на прогнозата и качеството им на живот. Пълният потенциал на тези показатели все още предстои да бъде изцяло проучен, което е и причина за научно-изследователския интерес към тях.

Ключови думи: биомаркери, миокардна исхемия, клинична лаборатория, клинично- лабораторна диагностика, сърдечно-съдови заболявания.

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечно-съдовите заболявания са една от най-честите причини за смърт, влошаване качеството на живот и намаляване на трудоспособността на населението в развитите страни, като водеща е ролята на острия коронарен синдром и исхемичната болест на сърцето. ИБС е често срещано сърдечно-съдово заболяване и нивата на заболяемост и смъртност от него нарастват значително, като границата на възрастта намалява, т.е. все по-често заболяват хора в по-млада и дори юношеска възраст.

Миокардната исхемия представлява нарушен баланс между снабдяването на миокарда с кислород и неговите кислородни нужди. Нарушава се метаболизма на миокардната клетка, като той преминава от аеробен към анаеробен. В този случай се стига до функционални и структурни промени, а в своя краен етап миокардната исхемия може да доведе до клетъчна смърт. За съжаление клиничните прояви на ранна миокардна исхемия често са неясни, неопределени и разнообразни, и не могат лесно да бъдат идентифицирани. Съществуващите класически клинично- химични маркери за миокардна увреда могат да бъдат открити в човешкия организъм само след настъпване на необратимо увреждане на клетките и нарушаване на целостта на клетъчната мембрана. Нивата на тези маркери не са повишени в кръвта по време на краткотрайни и обратими исхемични епизоди, затова е важно да се намери ранен биохимичен диагностичен показател за миокардна исхемия, който е рентабилен, бърз и точен. Клинична практика показва, че когато заболяването е в ранен етап, кардиомиоцитите все още не са развили исхемична некроза и навременното откриване и ефективно лечение през този период може да минимизира увреждането на миокардните клетки, и да подобри прогнозата относно лечението и възстановяването на пациента. Това показва, че миокардната исхемия, ако се коригира бързо, има слабо влияние върху дългосрочната прогноза, в противен случай смъртта може да бъде резултат от евентуален миокарден инфаркт, фатални ритъмни и проводни нарушения. В тази връзка ролята на клиничната лаборатория е огромна, търсейки възможности за изучаване и внедряване на нови сърдечни биомаркери, които да дадат възможност за диагностика и характеристика на миокардната исхемия в стадия преди образуване на миокардна некроза, инвалидизиране на болния и съответно да улеснят стратификацията на риска и клинична прогноза при такива пациенти. Повсеместното въвеждане и използване на тези биомаркери ще доведе до възможност да се отдиференцират групите с най-висок риск от възникване на миокардна исхемия, като по този начин ще има възможност да им бъде приложена по-агресивна медикаментозна терапия или да бъдат подложени на методите на инвазивната кардиология.

Целта на настоящото изследване е да се проучат и анализират новите биомаркери за доказване на миокардна исхемия, тяхната роля в диагнозата, прогнозата и терапевтичното поведение при пациенти с увреда на миокарда, както и представянето им като едни надеждни съвременни сърдечни маркери в клинично- лабораторната диагностика на сърдечно-съдовите заболявания.

2. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

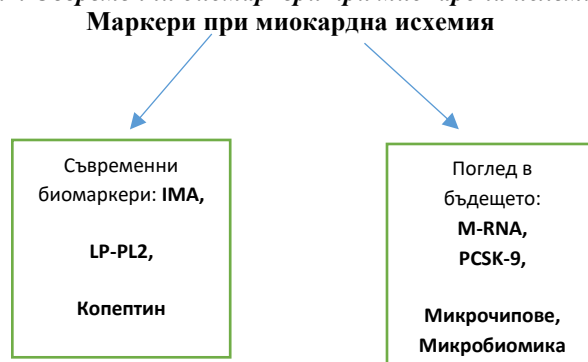
Настоящото проучване включва анализ на документи и източници относно приложението на съвременните биомаркери за диагностициране на миокардна исхемия като биомаркери с висока чувствителност и диагностична специфичност, както и проучване относно внедряването в по-далечен план на някои съвсем нови показатели за миокардна исхемия, които съчетават възможност за ранна диагноза, превенция и лечение на миокардната увреда. Използвани са методи на анализ и теоретично разсъждение на базата на научната литература.

3. АНАЛИЗИ И РЕЗУЛТАТИ

През 2001 г. е стандартизирано понятието „биомаркер“ като параметър, който може да бъде определен в биологична проба и е показател за нормален биологичен или патологичен процес, или отговор към терапевтична интервенция.

Биомаркерите могат да бъдат: скринингови, прогностични, стадиращи, диагностични. В тази връзка, на следващата фигура 1. е представено условно разделяне на съвременните биомаркери за доказване на миокардна исхемия.

Фиг.1. Съвременни биомаркери при миокардна исхемия



Исхемично модифициран албумин (ИМА) - маркер за оценка на миокардна исхемия. Образува се чрез модификация на аланин, аспартат и хистидин в аминокрая на албумина в кръвта на организма при миокардна хипоксия и е чувствителен индикатор за настъпили исхемични промени в миокардната тъкан. Тези изменения се дължат на увреждане от свободните кислородни радикали, вследствие на които промени албуминът, който нормално има способност да свързва тежки метали с тази си част, губи тази своя способност и започва да свързва много малки количества от тях като се превръща в ИМА. Модификацията настъпва бързо след началото на исхемията. При здрави хора ИМА е около 1 % от общия албумин, а при състояния на миокардна исхемия този процент нараства до около 8%. Клинично е установено, че ИМА взема участие в процеса на миокардно увреждане, но механизмът на действие не е напълно изяснен. Според световни научни данни се счита, че е тясно свързан с различни явления, като активизиране на възпалителни реакции, увреждане от свободните радикали, ацидоза и нарушаване механизма на калциевата помпа. Предполага се, че повишените нива на ИМА от своя страна могат да медируют възпалителна реакция, която допринася за разкъсването на атероматозни плаки, което може да доведе до инфаркт на миокарда и да влоши прогресията на заболяването. Концентрацията на ИМА в периферната кръв се повишава бързо: 5-10 минути след миокардна исхемия и продължава да нараства по време на исхемичния процес. Повишените серумни нива на ИМА могат да бъдат открити по-рано от други маркери за миокардно увреждане, така че диагнозата миокардна исхемия може да бъде поставена навреме, още преди достигане на некроза на миокарда.

Определянето на ИМА става с албумин-кобалт свързващ тест. Пробата, съдържаща ИМА се инкубира с точно определено количество кобалтови йони за определено време и се измерва остатъчно количество йони след инкубацията. Когато е наличен ИМА, много по-голямо количество кобалтови йони остава несвързано.

Липопротеин-свързана фосфолипаза А2 (LP-PLA2) - серумните нива на LP-PLA2 са тясно свързани със степента на миокардна исхемия, като LP-PLA2 е и специфичен васкуларен възпалителен медиатор, произвеждан главно от лимфоцити и макрофаги. Комбинацията от ИМА и LP-PLA2 дава по-добри възможности за бързо поставяне на диагноза миокардна исхемия и предприемане на най-ефективните мерки относно нейното лечение. LP-PLA2 е фосфолипаза, която се секретира от увредените миокардни клетки. Тя катализира хидролизата на различни окислени фосфолипиди и участва в производството на липоподобни вещества, които проявяват различни атерогенни ефекти. Голям брой изследвания и проучвания в световен мащаб доказват, че серумните нива на LP-PLA2 заедно с ИМА са тясно свързани с възпалителния отговор и тъканния метаболизъм на пациентите с данни за миокардна исхемия. Според различни научни данни около 70% от LP-PLA2 води до отделяне на метаболити като хемолитичен лецитин и окислени свободни мастни киселини, които причиняват ендотелна дисфункция, некроза и апоптоза чрез възпалителна верижна реакция, водеща до прогресия на атеросклерозата и нестабилност на атеросклеротичните плаки. Предполага се, че диагностичната стойност на теста ИМА и LP-PLA2 при прогнозиране на миокардна исхемия при пациенти с ИБС е по-висока от тази на единичния тест. Клиничната оценка на състоянието на пациентите е добре да се

основава на резултатите от двата теста и в тази връзка да се предприемат необходимите терапевтични мерки за подобряване на прогнозата на тяхното заболяване и качеството им на живот.

Копептин-прекурсор на провазопресин. Освобождава се от хипофизата и нивата му се повишават много бързо при миокардна исхемия, остри съдови нарушения, както и при сепсис, кардиогенен шок, и др. Повишаването му е лош прогностичен белег, предиктор за смъртност и сърдечна недостатъчност при болни с остър коронарен синдром. Научни изследвания показват, че по-високите нива на копептин прогнозира с голяма вероятност сърдечно-съдова смъртност при пациенти със сърдечни заболявания още през първата година. Копептинът обаче не е кардиоспецифичен. По-високи са неговите нива при мъжете. Детайлното проучване на този маркер все още предстои. Изследването на показателя има добра прогностична стойност при пациенти с миокардна исхемия, но заедно с други маркери за миокардна увреда-напр. с hs- тропонините Най-нови биомаркери-перспективи. В по-далечно бъдеще се очертава търсенето, изучаването и внедряването на допълнителни нови биомаркери за доказване на миокардна исхемия. Те могат да бъдат различни белтъци, ензими, микро-РНК, които да бъдат достатъчно надеждни, с висока чувствителност и специфичност, и да съчетават в себе си възможностите за ранна диагноза, превенция и лечение на острия коронарен синдром.

През последните години особен интерес предизвиква изучаването на ензима PCSK-9 (пропротеин субтилизин кексин -9). Неговото повишаване в човешкия серум е предиктор за хиперхолестеролемия, рефрактерна на лечение със статини и възможност за възникване на ОКС. В тази връзка наскоро е открит препарат- моноклонално анти тяло, което потиска този ензим в кръвта и намира клинично приложение при пациенти с риск от миокардна исхемия и свързания с това състояние ОКС, пациенти, които не понасят статини или са резистентни към лечение с тях.

В близко бъдеще се очертава откриването на нови съвременни биомаркери, базиращи се на протеомния анализ, мас-спектрометрията, микрочипове и др., които ще дадат възможност за ранна диагностика и съответните терапевтични подходи за превенцията на миокардната исхемия. Изключителен интерес представляват и новите постижения в микробиомиката и геномното редактиране. С помощта на комплексен подход и въвеждането на съвременни биомаркери се очакват нови постижения в борбата със затлъстяването, инсулиновата резистентност, метаболитния синдром и свързаните с тях усложнения-ОКС и ИБС.

4. ИЗВОДИ

На базата на направения обзор се доказва, че съвременните сърдечни биомаркери играят важна роля в профилактиката, лечението и прогнозата на сърдечно-съдовите заболявания. Изследване на техните серумните нива дава ясна представа за степента на миокардна исхемия, а комбинацията от няколко показателя за миокардно увреждане може да подобри ефективността при поставяне на точна диагноза и вземане на най-точните решения, касаещи живота и здравето на пациентите, предприемането на съответните терапевтични мерки за подобряване на прогнозата и качеството им на живот. Научно-изследователският интерес към тях е голям, но пълният потенциал на тези показатели все още предстои да бъде изцяло проучен.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сърдечно-съдовите заболявания са на едно от първите места като причина за смъртност в световен мащаб. От тях умира около 17 млн. годишно, като ИБС е причина за фатален край при 7 млн., а мозъчния инсулт при около 6 млн. Това определя тяхната социална значимост. В тази връзка безспорно сърдечните маркери играят ключова роля в процеса на диагностика и терапия на миокардната исхемия- ОКС и ИБС. Пълният потенциал и клинично значение на редица нови показатели все още не е напълно изяснен, което е причина за високия научно-изследователски интерес към тях. В този смисъл, пред клиничната лаборатория стои важна цел – не само осигуряване на надеждни резултати, но и отреждане на водеща роля в превенцията и ранното диагностициране на сърдечно-съдовите заболявания, което ще помогне за назначаване на кардиопротективна терапия при засегнатите пациенти и избягване на фатален изход от заболяването.

ЛИТЕРАТУРА

- Гацов, П. (2017). Нова концепция в диагностиката и лечението на болните с ИБС. *Българска кардиология* 23(4):5-15.
- Гацов, П. (2022). Цялостна оценка на болния с миокардна исхемия. *Форум за Интервенционална Кардиология, BulSIC*, 2, doi: 10.3897/icf.2.e95002.
- Кръстев, З., & Шипков, Т. (2017). *Клиничната лаборатория и клиничната медицина*. София: Издателство „МЕДИНФОРМ“, ISBN 978-619-7164-09-1,1-7.

- Цакова, Ц., Момчилова, М., & Цакова, А. (2017). Сърдечни маркери при остър коронарен синдром. Варненски медицински форум, т. 6, прил. 2. МУ- Варна.
- Chang, J., G. (2020). PLAC test for Lp-PLA2 activity to predict coronary heart disease. *American Family Physician* .101 (1):44–46.
- Chen, X., Lin, Y., Tian L., & Wang Z. (2020). Correlation between ischemia-modified albumin level and coronary collateral circulation. *BMC Cardiovascular Disorders* .20 (1):p. 326. doi: 10.1186/s12872-020-015439.
- Dakota I., Munawar M., Pranata R., Raffaello W. M., & Sukmawan R. (2021) Diagnostic prediction model in subjects with low-risk unstable angina pectoris/non-ST segment elevation myocardial infarction. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* .25(16):5145–5152. doi:10.26355.
- Elgebaly, S. A., Christenson, R. H., Kandil, H., et al. (2021). Nourin-dependent miR-137 and miR-106b: novel biomarkers for early diagnosis of myocardial ischemia in coronary artery disease patients. *Diagnostics* .11(4):p. 703. doi: 10.3390/diagnostics11040703.
- Kıncı, M. F., Kasap, B., & Sivaslıoğlu, A. (2021). A. Ischemia-modified albumin in gynecology. *Biomarkers in Medicine* .15(6):455–462. doi: 10.2217/bmm-2020-0616.
- Messerli, F. H. (2019). Ephemeral coronary heart disease. *European Heart Journal* .40 (24):1906–1908. doi: 10.1093/eurheartj/ehz400.
- Pagliari, B. R., Cannata, F., Stefanini, G. G., & Bolognese, L. (2020). Myocardial ischemia and coronary disease in heart failure. *Heart Failure Reviews* .25 (1):53–65. doi: 10.1007/s10741-019-09831-z.
- Tan, S., Ebrahimi, A., & Langrish, T. (2019). Controlled release of caffeine from tablets of spray-dried casein gels. *Food Hydrocolloids* .88 (1):13–20. doi: 10.1016/j.foodhyd.2018.09.038.
- Wei ,Y., Lv, J., Guo, Y., et al. (2021). Age-specific associations between habitual snoring and cardiovascular diseases in China. *Chest* .160 (3):1053–1063. doi: 10.1016/j.chest.2021.04.070.
- Yang, F., Ma, L., Zhang, L., et al. (2019). Association between serum lipoprotein-associated phospholipase A2, ischemic modified albumin and acute coronary syndrome: a cross-sectional study. *Heart and Vessels* 34(10):1608–1614. doi: 10.1007/s00380-019-01403-3.