

В.В.Вельков

**НОВОЕ УНИВЕРСАЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ
ИНФАРКТА МИОКАРДА:**

*решающее значение высокочувствительных
тропонинов – актуальность
для кардиологии и кардиохирургии*

МОСКВА
2015

Вельков В.В. Новое универсальное определение инфаркта миокарда: решающее значение высокочувствительных тропонинов – актуальность для кардиологии и кардиохирургии. 2015 г. 104 с. Издание второе, дополненное.

Обзор, посвященный высокочувствительному измерению концентрации кардиальных тропонинов – hs-cTn (hs – high sensitive: высокочувствительный) и новому универсальному определению инфаркта миокарда, которое предусматривает высокочувствительное измерение тропонинов в качестве необходимого диагностического критерия ИМ.

Особое внимание уделяется тому, что 1) у здоровых лиц концентрации тропонинов составляют несколько нг/л, 2) в общей популяции слегка повышенные уровни hs-cTn выявляют лиц с повышенным риском структурных заболеваний миокарда, 3) при стабильных заболеваниях коронарных артерий повышенные уровни hs-cTn связаны с риском сердечной недостаточности, но не с риском инфаркта миокарда (ИМ), 4) у пациентов с симптомами острого коронарного синдрома hs-cTn – это ранний маркер ИМ, который, по сравнению со "стандартным cTn", выявляет большее количество пациентов с мионекрозом и прогнозирует неблагоприятные исходы, 5) с помощью серийного измерения hs-cTn диагноз ИМ можно подтвердить или исключить в первые часы после поступления пациента.

Предназначается для кардиологов, терапевтов, специалистов в области клинической лабораторной диагностики и широкого круга медицинских работников.

Автор считает своей приятной обязанностью сердечно поблагодарить д.м.н., проф. *Гильманова А.Ж.* (Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа) за ценные советы и замечания, *Резникову О.И.* и к.б.н. *Соловьеву И.В.* (АО «ДИАКОН») за большую помощь в работе над текстом.

СОДЕРЖАНИЕ

ГЛАВА 1. Новый этап в кардиологии – высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: "тропонин-отрицательных" больше нет	6
Актуальность ранней диагностики ИМ	7
Эволюция тестов на тропонин	7
Что такое высокочувствительное измерение?.....	8
hs-cTn тесты: чувствительные, высокочувствительные и ультрачувствительные	9
Нормальные уровни кардиальных тропонинов.....	11
Возможные механизмы "нормального" высвобождения тропонина из миокарда.....	12
Возможные механизмы "патологического" высвобождения тропонинов.....	15
Скрининг hs-cTn в общей популяции	15
hs-cTn при ишемии.....	17
hs-cTn при марафонском беге	18
hs-cTn при стабильных заболеваниях миокарда.....	19
hs-cTn и хроническая сердечная недостаточность.....	21
hs-cTn при нестабильной стенокардии.....	22
hs-cTn при ОКС и ИМ.....	23
hs-cTn и диагностика ОИМ: серийные измерения.....	27
hs-cTn после ОКС.....	30
hs-cTn: один или в комплексе с другими кардиомаркерами?	31
hs-cTn: реальная клиническая польза	31
Алгоритмы измерения hs-cTn у пациентов, поступивших с подозрением на ОКС	32
Клиническое значение измерения hs-cTn	32
Клиническое значение hs-cTn в кабинете врача и в амбулатории .	35
Клиническое значение hs-cTn в ОНТ	36
hs-cTn и кардиологи: новые возможности и новые проблемы.....	37
Литература	39

ГЛАВА 2. Третье универсальное определение инфаркта миокарда: решающее значение высокочувствительных тропонинов	45
---	-----------

Тропонин – маркер любых повреждений миокарда: стратификация рисков, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.....	45
Универсальные определения ИМ: 2000, 2007, 2013.....	46
Второе универсальное определение ИМ	47
Высокочувствительные тропонины: новые возможности.....	49
Третье универсальное определение ИМ.....	51
Пограничные уровни для диагностики ИМ: чем ниже – тем лучше?	54
Серийные измерения: сколько, как часто, какая дельта лучше – абсолютная или относительная?	55
Литература	58

ГЛАВА 3. Периоперационные инфаркты миокарда при некардиальной хирургии: диагностическое значение высокочувствительных тропонинов	61
---	-----------

Инфаркты миокарда при некардиальной хирургии: как часто и как опасно	61
Диагностические критерии периоперационных инфарктов миокарда при некардиальной хирургии	62
Ишемическое и неишемическое повышение тропонинов	63
Механизмы выхода тропонинов при ишемии.....	63
О чем могут свидетельствовать предоперационные неишемически повышенные тропонины?	65
Патофизиология ПОИМ.....	68
Следует ли измерять предоперационные и послеоперационные уровни кардиомаркеров при некардиальной хирургии? Опыт применения невысокочувствительных тропонинов	70
Предоперационные неишемически повышенные высокочувствительные тропонины – предиктор неблагоприятных исходов	73
Повышенные после операции уровни hs-cTn – предиктор неблагоприятных исходов.....	75

Предоперационные и послеоперационные уровни BNP и NT-proBNP	76
Проблемы терапии при периперационном повышении тропонинов.....	80
Терапия пациентов с периперационными повышенными тропонинами и ПОИМ после их выписки	82
Заключение	82
Литература	83

ГЛАВА 4. Что дали высокочувствительные тропонины: семь лет международных исследований.....

89

Новый диагностический критерий диагностики ИМБСТ: разная динамика высокочувствительного тропонина в зависимости от его уровня при поступлении.....	90
Неишемически (хронически) повышенный hs-cTn – маркер структурного повреждения миокарда.....	92
Улучшение диагностических критериев ИМ повышает количество диагнозов ИМБСТ за снижения диагнозов нестабильная стенокардия.....	93
Литература	94

Список сокращений.....

95

<i>Приложение 1. Внедрение высокочувствительных тропониновых тестов в практику</i>	<i>97</i>
--	-----------

<i>Приложение 2. Использование высокочувствительного тропонина в практике.....</i>	<i>99</i>
--	-----------

<i>Приложение 3. Высокочувствительное измерение тропонина I</i>	<i>102</i>
---	------------

Автоматический иммунохемилюминесцентный анализатор "Pathfast" ("LSI Medience Corporation", Япония).....	102
---	-----

Алгоритм измерений hs-cTnI с помощью экспресс-анализатора "PATHFAST"	102
--	-----

Реагенты для автоматического иммунохемилюминесцентного анализатора "Pathfast"	103
---	-----

ГЛАВА 1

НОВЫЙ ЭТАП В КАРДИОЛОГИИ – ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОЕ ИЗМЕРЕНИЕ КАРДИАЛЬНЫХ ТРОПОНИНОВ: "ТРОПОНИН-ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ" БОЛЬШЕ НЕТ

Начнем, пожалуй, с длинной цитаты. Вот что в 2011 году опубликовано в "Clinical Chemistry", одном из самых уважаемых и влиятельных медицинских журналов.

"Представьте себе биомаркер, который с высокой клинической чувствительностью способен диагностировать острый инфаркт миокарда (ОИМ) в течение 2-х часов с момента проявления ишемических симптомов. Представьте себе, что этот же биомаркер, при его серийном измерении в течение двух-трех часов может исключить ИМ с почти 100%-ным отрицательным предиктивным значением. Представьте, что этот биомаркер может обеспечивать стратификацию рисков неблагоприятных исходов у пациентов с симптоматическим и стабильным острым коронарным синдромом (ОКС), причем как в краткосрочном периоде (при поступлении), так и в долгосрочном (в течение от 6 месяцев до двух лет). И мысленно представьте себе, что этот биомаркер может также выявлять и не ишемические патологии, которые также могут быть причиной повреждений миокарда и относить таких лиц к группе риска, более высокой, чем у пациентов с ОКС.

И все это – не очковитительство, не назойливая реклама, в действительности все обстоит гораздо лучше. Представьте себе, что этот биомаркер может использоваться в "одиночку" (без его измерения в обременительных многомаркерных стратегиях) как предиктор основных неблагоприятных кардиальных событий у лиц *общей* популяции. Так что же это за биомаркер? И как он используется в клинической практике? Какие еще очевидные факты нужны для того, чтобы убедить исследователей в области лабораторной медицины и клиницистов бросить все и прибавить этот тест к меню их лабораторных методов?" [1].

Первое, что приходит в голову, когда читаешь этот восторженный текст – известная американская поговорка: *too good to be true* – слишком хорошо, чтобы быть правдой. Так в чем же правда? Во-первых, в том, что речь идет о новых, высокочувствительных тес-

тах на кардиальные тропонины, и, во-вторых, в том, что "тропонин-отрицательных" теперь нет. И вот почему. Высокочувствительные (*hs* – *high sensitive*) тесты определяют очень низкие концентрации тропонинов, составляющие от 1 до 20 нг/л (*на лимп!*) и находящиеся *ниже* значений, соответствующих 99-й процентилю здоровой популяции. Точность при этом отличная – $CV \leq 10\%$. В итоге, кардиальные тропонины обнаруживаются почти у 100% здоровых людей [2].

Актуальность ранней диагностики ИМ

Риск летальности, как известно, наиболее высок в первые часы после развития ИМ. Быстрота диагностирования ОИМ – критический момент, от которого зависит своевременность и обоснованность терапии. Традиционно диагностика ИМ требует длительного мониторинга (от 6 до 12 ч) уровней тропонинов и других маркеров миокардиального некроза. Задержка в постановке диагноза может привести к повышению летальности, а запоздалое исключение диагноза ИМ – к переполнению отделений неотложной терапии (ОНТ), неоправданному повышению затрат и к связанным с этим проблемам [3]. С другой стороны, большинство пациентов, поступающих в стационар с острой сердечной болью, в действительности не страдают ИМ, но могут иметь высокий риск его развития [4].

Основной недостаток современных тестов для определения тропонинов – низкая чувствительность в первые часы развития ОИМ из-за их низких циркулирующих уровней тропонина.

Эволюция тестов на тропонин

Тесты на тропонин были разработаны для того, чтобы избавиться от ложноположительных результатов, которые дает тест на креатинкиназу-МВ. Первый тест для определения циркулирующих сТнТ имел нижний предел определения (НПО) 500 нг/л, при этом для дифференциации между ИМ и нестабильной стенокардией использовались уровни в диапазоне 500–1000 нг/л [5].

Однако неожиданно обнаружилось, что многие (от 12 до 39%) "КК-МВ-отрицательные пациенты" одновременно являются "тропонин-положительными" [6]. Проблема была решена с помощью мета-анализа, который четко показал, что пациенты с положительными тестами на тропонины (I или T) имеют высокий риск неблагоприятных кардиальных событий *независимо* от результатов тестов КК-МВ [7, 8].

Затем возник вопрос, какие пограничные уровни тропонинов должны использоваться уже не для подтверждения или исключения

ОИМ, а для диагноза ОКС и стратификации рисков, с ним связанных. Масштабные проспективные исследования показали: даже небольшое повышение уровня кардиальных тропонинов у пациентов с ОКС связано с повышенным риском неблагоприятных кардиальных событий [9, 10]. Именно это и привело к пересмотру диагностических критериев ИМ Всемирной организацией здравоохранения еще в 1979 г. [11]. Новые критерии ИМ, наряду с другими диагностическими признаками, устанавливали, что "любая степень миокардиального некроза, вызванного ишемией, должно обозначаться как ИМ" [12].

Но разве любые тесты на тропонин определяют любые его концентрации? Нет. И так ли уж важны низкие концентрации тропонинов? Несомненно, да. Еще в 2001 г. было обнаружено, что при ОКС даже, казалось бы, незначительное повышение уровней тропонинов, тем не менее, указывает на необходимость агрессивного клинического вмешательства, ибо эти, вроде бы незначительные, изменения связаны с риском повторного ОКС, повторной госпитализации и летальности [9].

Далее, при применении сТнТ теста третьего поколения (НПО при $CV < 10\%$ – 0,3 мкг/л, 99-я百分иль $> 0,01$ мкг/л), при обследовании 3557 лиц общей популяции повышенные уровни сТн наблюдались у 0,7% индивидов. Оказалось, что у таких лиц повышение тропонина $T \geq 0,01$ нг/л связано как с клинической вариабельностью, так с кардиальными аномалиями, обнаруживаемыми с помощью МРТ. В целом, установлено, что повышенные уровни сТнТ *независимо* и положительно связаны: 1) с более старшим возрастом, 2) с черной расой, 3) с мужским полом, 4) с уровнями коронарного кальция (компьютерная томография), 5) с повышенными маркерами застойной сердечной недостаточности, 6) гипертрофией левого желудочка, 6) с сахарным диабетом, 7) с хроническими болезнями почек (ХБП). Авторы сделали вывод, что *"в общей популяции у лиц без сердечной недостаточности, гипертрофии левого желудочка, ХБП или СД повышение сТнТ встречается редко, что указывает на то, что верхний нормальный предел иммунологического определения тропонинов должен быть $< 0,01$ мкг/л. Даже минимально повышенный сТнТ может говорить о субклиническом повреждении сердца и иметь важное клиническое применение..."* [13].

Что такое высокочувствительный тест?

Чувствительность и специфичность коммерческих диагностических наборов предполагает, что нормальный уровень аналита не превышает 99-й процентили (то есть 99 из 100 лиц здоровой популяции будут иметь отрицательный результат теста и только 1 из 100

может иметь ложноположительный результат). Более того, правила Национальной академии клинической биохимии США требуют, чтобы тесты на кардиальные тропонины I или T имели коэффициент вариации (CV) меньше 10%. Чем меньше значения CV, тем меньше отличия при повторных измерениях в одном и том же образце, выше точность и меньше ложноположительных диагнозов [14].

"Обычные" тесты из-за низкой чувствительности не определяют уровень тропонинов ниже 99-й процентиля. Высокочувствительные тесты делают это с приемлемой точностью и чувствительностью. Успехи в изучении эпитопов тропонинов и новые способы их детекции привели к разработке методов, чувствительность которых повышена в 1000–10000 раз, и теперь НПО может достигать 90 пкг/л (Singulex hs-cTnI). В итоге, hs-Tn имеют два принципиальных преимущества по сравнению с "обычными" тропониновыми тестами: 1) они обнаруживают тропонины у здоровых лиц и 2) позволяют точно определить, что такое "нормальный" уровень тропонинов (99-я процентиль) [15–18].

hs-cTn тесты: чувствительные, высокочувствительные и ультрачувствительные

В настоящее время в отношении hs-cTn употребляются термины: 1) тест четвертого поколения, 2) чувствительный, 3) высокочувствительный, 4) ультрачувствительный. Как эти названия согласуются с конкретными реальными аналитическими характеристиками? Это становится ясным только после ознакомления с инструкцией, приложенной к соответствующему набору.

Кардиальный тропонин – это комплексный аналит, имеющий различные эпитопы. Различные антитела в составе тест-системы по-разному взаимодействуют с различными эпитопами и в основной мере определяют аналитическую чувствительность и специфичность метода. Чувствительность тропониновых тестов по отношению к таким интерферирующим факторам, как гетерофильные антитела, ревматоидный фактор и др. может варьировать в значительном диапазоне. Всегда необходимо иметь в виду, что различные тесты на кардиальные тропонины, в том числе и высокочувствительные, действительно имеют различную чувствительность. В частности, они сильно различаются по способности точно измерять низкие уровни тропонина в здоровой популяции. У одних тестов интервал нормальных значений (99-я процентиль, $CV \leq 10\%$) относительно широк, у других – узок. Существуют различия и в определении "нормального референтного уровня тропонинов" (99-я процентиль). Согласованных критериев высокочувствительных тропониновых тестов нет, но некоторые авторы считают, что ими могут

быть: 1) способность измерять концентрации тропонинов в большинстве образцов (>80%) здоровой референтной популяции, 2) концентрации тропонинов, определяемые с $CV \leq 10\%$, должны быть значительно ниже значений 99-й процентиля для здоровой популяции [16].

Приведем аналитические характеристики некоторых "обычных" и hs-cTn тестов (табл. 1.1) [19].

Таблица 1.1

**Аналитические характеристики высокочувствительных тестов
для определения сердечных тропонинов**
(по состоянию на декабрь 2010 г.,
данные Международной Федерации Клинической Химии) [19]

Тест	Нижний предел определения, мкг/л	99-я процен- тиль, мкг/л	10% CV, мкг/л
Abbott AxSYM ADV	0,02	0,04	0,16
Abbott ARCHITECT	< 0,01	0,026	0,032
Abbott I-STAT	0,02	0,08	0,10
Beckman Coulter Access Accu	0,01	0,04	0,06
bioMerieux Vidas Ultra	0,01	0,01	0,11
Inverness Biosite Triage	0,05	<0,05	N/A
Inverness Biosite Triage (r)	0,01	0,056	N/A
Mitsubishi Chemical PATHFAST	0,008	0,029	0,014
Ortho Vitros ECI ES	0,012	0,034	0,034
Radiometer AQT80	0,0095	0,023	0,038
Response Biomedical RAMP	0,03	<0,1	0,21
Roche hs-cTnT	0,002	0,014	0,014
Roche Elecsys 2010	0,01	< 0,01	0,03
Roche Cardiac Reader	<0,05	<0,05	NA
Siemens Centaur Ultra	0,006	0,04	0,03
Siemens Dimension RxL	0,04	0,07	0,14
Siemens Immulite 2500 STAT	0,1	0,2	0,42
Siemens Immulite 1000 Turbo	0,15	NA	0,64
Siemens Stratus CS	0,03	0,07	0,06
Siemens VISTA	0,015	0,045	0,04
Tosoh AIAII	0,06	< 0,06	0,09

Очевидно, что, в отличие от практически всех "привычных" аналитов, таких как глюкоза, холестерин, АЛТ, АСТ и др., "нормальные" уровни тропонинов в разных тестах разные, что, мягко говоря, весьма необычно [16].

Рассмотрим, что такое "нормальные уровни тропонинов" и как они зависят от аналитических характеристик конкретных высокочувствительных тестов.

Нормальные уровни кардиальных тропонинов

Hs-cTnI ZeptX System (Singulex). Ультрочувствительный тест, основанный на детекции флуоресценции по одиночным фотонам [20]. НПО – 0,2 нг/л, CV_{10%} – 1,8 нг/л, медианное значение 99-й перцентили (у 88 здоровых лиц) – 7 нг/л [21]. В дальнейшем, при обследовании 150 здоровых индивидов, значения 99-й перцентили были скорректированы и составили 10 нг/л. Распределение индивидуальных значений в общей популяции – нормальное [22, 23]. Впоследствии были обнаружены вариации уровней тропонинов – как кратковременные (часы) в диапазоне от +46% до –32%, так и долговременные (8 недель) в диапазоне от +81% до –45% [24].

Protonun метода hs-cTnI, Beckman Coulter. Обследованы 542 здоровых индивида (319 мужчин, возраст 59,9±11,8 лет и 213 женщин, возраст 59,8±13,1 лет). Нормальные уровни cTnI составили 3,3 нг/л (CV=10%) и 1,6 нг/л (CV=20%). В целом, cTn качественно обнаруживался у >95% здоровых лиц и мог быть количественно оценен у 80% индивидов. Медианный уровень cTnI у здоровых лиц старше 60 лет составлял 3,2 нг/л (99-я перцентиль). Распределение уровней cTnI в популяции соответствовало нормальному гауссовому, разницы между полами отмечено не было. Пограничный уровень для дискриминации между нормой и ОКС (нестабильная стенокардия или ИМ без элевации ST-сегмента – ИМ Б ST) составлял 6,4 нг/л, чувствительность – 84%, специфичность – 89,7%. При использовании пограничного значения cTnT=30 нг/л для диагностики ИМ чувствительность теста составляла 96,3%, специфичность – 86,5%. Авторы заключили, что *"hs-cTnI тест: 1) позволяет измерять концентрацию тропонина у здоровых лиц, 2) имеет большой потенциал для диагностики миокардиальной ишемии и 3) является предиктором неблагоприятных исходов при ОКС"* (см. рис. 1.1–1.3) [25–27].

Access AccuTnI, Beckman-Coulter. В исследовании PIVUS [26] наблюдалось 1005 пожилых лиц, как ранее не имевших ССЗ, так и поступивших с ОКС. НПО – 0,006 мкг/л (6 нг/л), уровни, соответствующие 99-й перцентили – в диапазоне 44–28 нг/л (см. рис. 1.3).

Итак, наличие тропонинов в кровотоке здоровых людей – факт неопровержимый, многократно проверенный и, как мы далее увидим, весьма (если не крайне) многозначительный. Откуда же они там "берутся"?

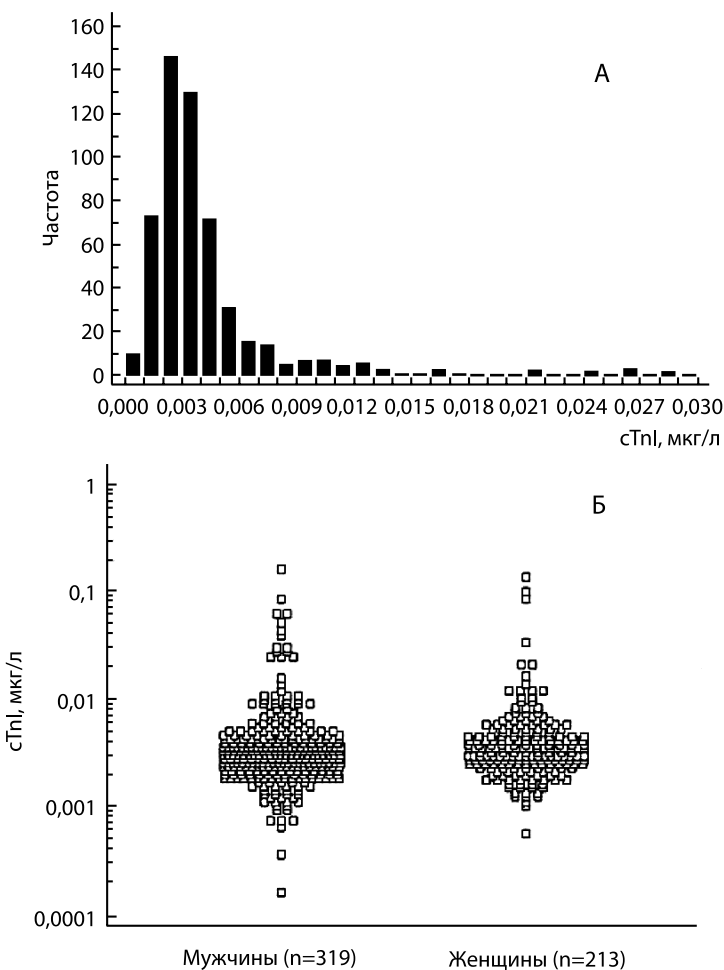


Рис. 1.1. Значения концентрации сТnI в общей популяции [25].
 А. Распределение уровней сТnI в здоровой референтной популяции (n=542).
 Б. Уровни сТnI у мужчин и женщин в здоровой референтной популяции (n=542)

Возможные механизмы "нормального" высвобождения тропонина из миокарда

1. **Маломасштабный некроз миоцитов.** Это наиболее распространенный процесс, который может вызываться ишемическим или воспалительным процессом, прямой травмой и токсическими причинами, включая сепсис [28].

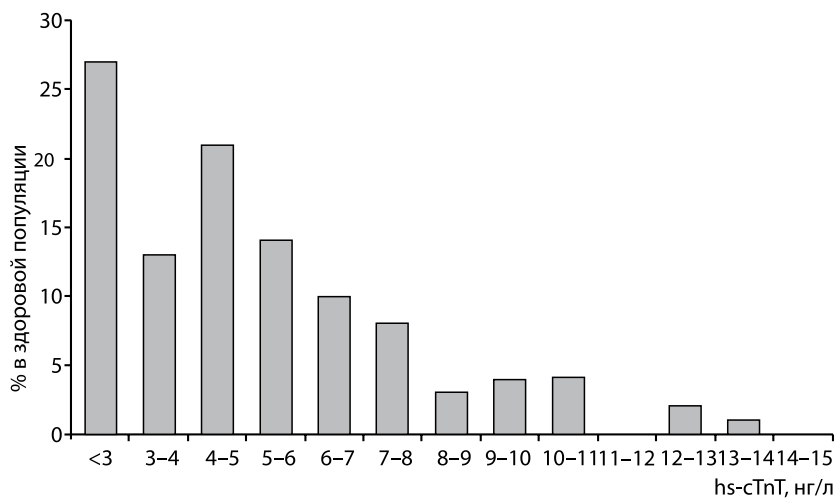


Рис. 1.2. Значения концентрации сТnТ в общей популяции [27]

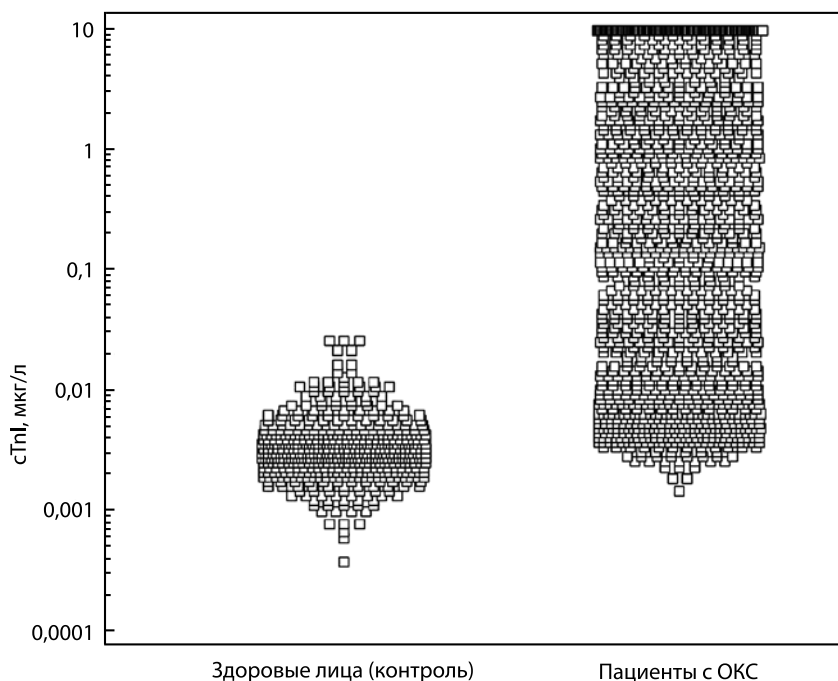


Рис. 1.3. Значения концентрации сТnI в общей популяции и у пациентов с ОКС разной степени тяжести [26]

2. **Апоптоз**, или запрограммированная смерть клеток. Апоптоз на фоне сохраненной целостности клеточных мембран связан с активацией каспаз, вызывающих деградацию структурных белков миокарда, что может приводит к высвобождению тропонинов в кровоток [29].

3. **Нормальный метаболизм миоцитов**. Указания на то, что при этом в кровоток могут выходить тропонины, были получены при изучении метаболизма ^{14}C -меченых молекул ДНК в клетках миокарда. Проводилось длительное наблюдение за лицами, у которых было зафиксировано включение ^{14}C в ДНК кардиомиоцитов, произошедшее в результате испытаний ядерного оружия. Обнаружено обновление кардиомиоцитов, интенсивность которого ежегодно снижалась с 1% в год в 25-летнем возрасте до 0,45% в год в возрасте 75 лет. В целом, на протяжении жизни обновлению подверглись около 50% кардиомиоцитов. Однако пока неясно, связан ли процесс обновления миоцитов с высвобождением тропонинов в кровоток. Полагается, что разработка препаратов, стимулирующих регенерацию кардиомиоцитов, может быть весьма перспективной для терапии некоторых патологий сердца [30].

4. **Высвобождение продуктов протеолитической деградации тропонинов из миоцитов**. Предполагается, что такой процесс может происходить без гибели миоцитов и без нарушения целостности клеточных мембран. В результате протеолиза образуются мелкие фрагменты тропонинов, которые проходят через неповрежденные клеточные мембраны [31]. Так, к образованию продуктов деградации тропонина может вести 15-минутная "слабая" ишемия [32].

5. **Повышенная проницаемость клеточных стенок**. Обратимое повреждение мембран кардиомиоцитов при напряжении миокарда или при ишемии позволяет тропонинам цитозоля выходить в кровоток. Стимулирование активности особых кардиальных белков – интегринов, связанное с напряжением миокарда, как показано *in vitro* с использованием культур клеток кардиомиоцитов, ведет к появлению в культуральной среде интактных тропонинов и при этом в отсутствие повышения лактата, что указывает на то, что выход тропонинов в кровоток может иметь место и без ишемии или некроза [33].

6. **Образование и высвобождение мембранных везикул**. Подобный механизм обнаружен при ишемии у клеток печени, когда большие молекулы могут выходить из внутриклеточного пространства во внеклеточное без некроза гепатоцитов, за счет образования везикул. Культивируемые *in vitro* в условиях ишемии (но без некроза) кардиомиоциты образуют везикулы, с которыми высвобождаются цитозольные ферменты [34].

Возможные механизмы "патологического" высвобождения тропонинов

1. Высвобождение из ремоделированных и некальцифицированных бляшек. Из 124 пациентов со стабильной стенокардией, которые подвергались компьютерно-томографической ангиографии (КТА), у 29 больных уровни hs-cTnT превышали 14 пг/мл. В других случаях уровни hs-cTnT составляли: 1) у лиц со здоровыми сосудами – $8,3 \pm 2,6$ пг/мл; 2) у пациентов с некальцифицированными бляшками – $12,6 \pm 5,2$ пг/мл; 3) у больных с кальцифицированными бляшками – $8,8 \pm 3,1$ пг/мл. Самые высокие уровни hs-cTnT были у пациентов с ремоделированными и некальцифицированными бляшками – $26,3 \pm 6,5$ пг/мл. По мнению авторов, это позволяет с высокой точностью идентифицировать пациентов с ремоделированными некальцифицированными бляшками. Авторы делают вывод, что *"хронические и клинически молчащие трещины (разрывы) некальцифицированных бляшек с последующей микроэмболизацией могут быть потенциальным источником повышения уровня тропонина в кровотоке. Пациенты с ремоделированными и некальцифицированными бляшками имеют высокий риск развития ОКС. hs-cTnT может быть биомаркером коронарных повреждений даже при предположительных стабильных заболеваниях коронарных артерий"* [35].

2. Почему тропонины выходят в кровоток при сепсисе? Причины этого неясны, хотя показано, что в этом процессе участвуют шапероны и фактор некроза опухолей-альфа [36].

3. Почему тропонины выходят в кровоток при почечной недостаточности? Показано, что это непосредственно связано не со снижением ренальной экскреции как таковой, а скорее с образованием токсических соединений [36].

Все эти данные открыли возможность скрининга повышенных уровней hs-cTn в общей популяции. Но имеет ли такой скрининг клиническое значение?

Скрининг hs-cTn в общей популяции

Вот что дали результаты измерения уровня hs-cTnT у 3593 взрослых лиц в возрасте от 30 до 65 лет, исходно не имевших симптомов ССЗ. Наблюдение проводилось в течение 6 лет, тропонин Т определяли как стандартным тестом, так и высокочувствительным. hs-cTnT оказался повышенным (≥ 3 нг/л) у 25% лиц, а стандартный cTnT – только у 0,7%. При этом уровень hs-cTnT превышал 3 нг/л у 37,1% мужчин, у 12,9% женщин, у 14,0% лиц моложе 40 лет и у 57,6% лиц старше 60 лет.

За время наблюдения гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) развивалась у 7,5% лиц, имевших $hs\text{-}cTnT < 3$ нг/л и у 48,1% лиц с уровнем $hs\text{-}cTnT \geq 14$ мкг/л. Аналогичная закономерность отмечена в отношении систолической дисфункции ЛЖ и ХБП.

В течение наблюдения зарегистрирован 151 летальный исход, в том числе 62 смерти из-за сердечно-сосудистых причин. Общая смертность в нижней квартили $hs\text{-}cTnT$ составляла 1,9%, а в верхней – 28,4%. После поправок на традиционные факторы риска, наличие ХБП, на уровни С-реактивного белка и NT-proBNP повышенный $hs\text{-}cTnT$ оказался независимым предиктором общей смертности с отношением рисков 2,8 (1,4–5,2). Авторы заключили, что *"в исследованной когорте уровни $cTnT$, обнаруженные с помощью высокочувствительного теста, были связаны со структурным заболеванием сердца и последующим риском смертности от всех причин"* [37].

В другом исследовании участвовал 4221 пациент (старше 65 лет), ранее не имевший сердечной недостаточности; наблюдение проводилось в течение 11,8 лет (медианное значение). Измерение уровня $hs\text{-}cTnT$ проводили в начале наблюдения (1989–1990 гг.) и через 2–3 года (у 2918 лиц). Повышенный уровень $hs\text{-}cTnT (\geq 3,00$ пг/мл) обнаружен у 2794 лиц (66,2%), из них сердечная недостаточность обнаружена у 1279, причем 1103 пациента скончались от сердечно-сосудистых причин. При самых высоких показателях $hs\text{-}cTnT (> 12,9$ нг/л) количество неблагоприятных событий на 100 человек в год составило: 1) *по сердечной недостаточности* – 6,4 (у лиц с недетектируемыми уровнями тропонина – 1,6; отношение рисков $OR = 2,48$); 2) *по кардиоваскулярной смертности* – 4,8 (у лиц с недетектируемыми уровнями тропонина – 1,1; отношение рисков – 2,91).

У лиц с исходно детектированным $hs\text{-}cTnT$ дальнейшее *повышение* его уровня, отмеченное у 393 лиц (22%), более чем на 50% оказалось связанным с повышенным риском сердечной недостаточности ($OR = 1,61$) и кардиоваскулярной смерти ($OR = 1,65$). В то же время *снижение* уровня тропонина Т на 50%, отмеченное у 247 лиц (14%), было связано с низким риском сердечной недостаточности ($OR = 0,73$) и кардиоваскулярной смерти ($OR = 0,71$). Последнее наблюдение, по мнению авторов, особенно важно, так как оно показывает, что *"риск, отражаемый концентрациями $hs\text{-}cTnT$ может быть модифицируемым"*. Авторы делают важнейший вывод: *"В данной когорте пожилых лиц, не имевших сердечной недостаточности, исходные уровни $cTnT$ и их изменения, измеренные с помощью высокочувствительного метода, значительным образом связаны с вероятностью сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти"* [38].

Недавнее и более широкомасштабное исследование включало 9698 пациентов в возрасте от 54 до 74 лет, исходно не страдавших ССЗ и ишемическим инсультом. Изучалась связь между повышенными уровнями hs-cTnT и наличием сердечной недостаточности. Детектируемые уровни тропонина Т (≥ 3 нг/л) обнаружены у 66,5% пациентов. После статистической обработки со всеми поправки оказалось, что у лиц с самыми высокими уровнями тропонина Т (≥ 14 нг/л) по сравнению с лицами с неопределяемыми уровнями тропонина были повышены риски наличия: 1) *врожденных пороков сердца*, отношение рисков – 2,29; 2) *сердечной недостаточности*, отношение рисков – 5,95; 3) *фатальных врожденных пороков сердца*, ОР = 7,59. Даже минимально повышенные уровни hs-cTnT (≥ 3 нг/л) связаны с повышенным риском сердечной недостаточности и смертности. Авторы делают вывод, что *"в общей популяции лиц, не имеющих известных врожденных пороков сердца и инсультов, уровни cTnT, детектируемые с помощью высокочувствительного определения, были связаны со случаями врожденных пороков сердца, смертностью и сердечной недостаточностью"* [39].

В целом, повышенные в общей популяции уровни hs-cTnT в большей степени связаны: с повышенным риском наличия структурных патологий миокарда, с сердечной недостаточностью, с гипертрофией ЛЖ, с кардиоваскулярной и общей смертностью и в меньшей степени – с заболеваниями коронарных артерий и тяжелым атеросклерозом [37].

hs-cTn при ишемии

В наблюдение были включены 120 пациентов с подозрением на ИБС, у которых проводили стресс-тестирование с параллельной перфузионной сцинтиграфией миокарда. Измерение уровня hs-cTnT (НПО – 0,2 нг/л) проводили сразу после теста, через 2 и 4 ч. У пациентов перед стресс-тестом медианный уровень hs-cTnT составлял 4,4 нг/л. Через 4 ч после теста у пациентов без ишемии уровни hs-cTnT не изменились, у пациентов со "слабой" ишемией возросли на 1,4 нг/л (на 24%), у больных с выраженной ишемией (от умеренной до тяжелой) – на 2,1 нг/л (на 40%). Стандартный тропониновый тест этой разницы не улавливал. В целом, при рассмотрении в комплексе с клиническими факторами повышение hs-TnT более чем на 1,3 нг/л является предиктором ишемии (отношение рисков – 3,54). Авторы считают, что *"транзиторная индуцированная стрессом миокардиальная ишемия связана с повышением уровня циркулирующего тропонина, который определяется с помощью нового ультрачувствительного метода"* [40].

Отражают ли повышенные уровни hs-cTnT ишемию, не связанную с некрозом миокарда? Отличает ли серийное измерение hs-cTnT ишемию от других состояний, связанных с высвобождением тропонина? В исследование были включены 19 пациентов, назначенных для проведения диагностической катетеризации коронарных сосудов. После быстрой электростимуляции предсердий пробы крови для анализа отбирали из коронарного синуса и из периферических сосудов, измеряли уровни тропонина и лактата. Через 60 мин после электростимуляции уровень hs-cTnT в крови из коронарного синуса возрос с 6,8 пг/мл до 15,6 пг/мл, через 180 мин концентрация hs-cTnT в периферической крови повысилась с 5,1 до 11,6 пг/мл. При этом достоверной разницы в повышении hs-cTnT между пациентами с ИБС и заболеваниями коронарных артерий и лицами без указанной патологии выявлено не было. Авторы полагают, что *"короткий период ишемии, не связанный с явным инфарктом, вызывает высвобождение небольшого количества cTnT; небольшое повышение hs-cTnT также характерно для повышенной работы миокарда даже у тех пациентов, для которых нет объективных данных, свидетельствующих о миокардиальной ишемии или об обструктивном заболевании коронарных артерий"* [41].

hs-cTn при марафонском беге

После того, как греческий воин Филиппид, пробежав от Марафона до Афин 42 км 195 м, крикнул: "Радуйтесь, афиняне, мы победили!", он упал замертво. Можно не сомневаться, что его кардиальные тропонины в тот момент были весьма высокими...

В наблюдение были включены 85 марафонцев со средним возрастом 45 лет, 44% которых участвовали в 1–10 забегах, 36% – более чем в десяти; среднее время пробега дистанции составляло 3,76 ч. Контрольная группа включала 546 здоровых лиц. Измеряли: 1) уровень cTnT (тесты 4-го поколения, НПО – 10 нг/л, 99-я процентиль – 35 нг/л), 2) cTnI (НПО – 9 нг/л, 99-я процентиль – 28 нг/л), 3) hs-cTnT (НПО – 2 нг/л, 99-я процентиль – 14 нг/л). После забега уровень тропонинов возрос в 8–10 раз, через 24 ч снизился, но превышал исходные значения в 3–4 раза [42] (см. табл. 1.2).

При обследовании 78 атлетов – участников марафона "Берлин 2006" уровень тропонинов измеряли перед стартом, после финиша и спустя 2 недели после забега. Перед стартом стандартный cTnT не обнаруживался, hs-cTnT (>13 нг/л) был обнаружен у 28% лиц. Сразу после финиша cTnT был обнаружен у 43% лиц, hs-cTnT – у 100% бегунов. Через 2 недели картина соответствовала предстартовой [43].

Уровни кардиальных тропонинов (нг/л) при марафонском беге [42]

Исследование	cTnT НПО – 10,0 нг/л 99%-я – 35,0 нг/л	cTnI НПО – 9,0 нг/л 99%-я – 28,0 нг/л	hs-cTnT НПО – 2,0 нг/л 99%-я – 14,0 нг/л
На старте	Не определяется	7,0 (100%)	4,0 (100%)
Финиш	26,0	57,0 (814%)	42,0 (1 050%)
Через 24 ч	Не определяется	31,0 (443%)	12,0 (300%)

Чем же вызвано повышение уровней тропонинов у марафонцев? Некрозом кардиомиоцитов? Ишемией? Недостатком энергии, поступающей в сердце? Индукцией воспалительного ответа? Ренальной дисфункцией?

При исследовании 102 марафонцев со средним возрастом 42 ± 9 года комплекс биомаркеров определяли перед стартом, сразу после финиша, через 24 ч и 72 ч после забега. Измеряли в частности маркеры: 1) кардиальные – hs-cTnT, NT-proBNP, H-FABP (кардиальный белок, связывающий свободные жирные кислоты), 2) воспалительные – hs-СРБ, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-альфа, 3) ренальные – цистатин С. Выяснилось, что уровень hs-cTnT достигал пика после финиша (31,07 нг/л, повышение в 10 раз) и возвращался к норме (3,61 нг/л) через 72 ч. После статистической обработки неожиданно обнаружилось, что степень повышения уровня hs-cTnT у конкретных атлетов не была связана ни с интенсивностью тренировок, ни со временем, показанным на финише (это важно для спортивной медицины). Сходные тенденции показали NT-proBNP (92,6 и 34,9 нг/л) и H-FABP (44,99 и 7,66 мкг/л). Провоспалительные и почечные маркеры после финиша также сильно изменялись; по сравнению со стартовыми уровнями их повышение составляло: ИЛ-6 – в 15,5 раз, hs-СРБ – в 28 раз, цистатина С – в 1,22 раза. При этом все эти сдвиги не были связаны с повышением hs-cTnT. Авторы утверждают, что "кардиальные маркеры возрастают сразу после марафонского забега. При этом интересно, что их уровни возвращаются к нормальным через 72 ч. Такая кинетика с характерным острым пиком свидетельствует о том, что развитие кардиального некроза при марафонском забеге весьма маловероятно, и что, скорее всего, такая кинетика вызвана нарушением метаболизма миоцитов" [44].

hs-cTn при стабильных заболеваниях миокарда

Еще до появления тестов на hs-cTn было отмечено, что концентрации тропонинов даже ниже "традиционных" пограничных уров-

ней, тем не менее, указывают на повышенный риск грядущих коронарных событий и вполне могут применяться для стратификации соответствующих рисков. А пациентам с ОКС и слегка повышенными стандартными тропонинами и, соответственно, повышенным риском неблагоприятного исхода болезни часто показано раннее инвазивное вмешательство [9, 45]. При этом концентрация hs-cTn обычно повышена при стабильных заболеваниях коронарных артерий, сердечной недостаточности, кардиальном амилоидозе, а также у пожилых пациентов [38]. Каковы же возможности использования hs-cTn в диагностике ССЗ?

В исследовании участвовали 57 пациентов со стенозом аорты и гипертрофией миокарда. У всех пациентов уровни hs-cTnT были выше НПО и коррелировали с эхокардиографическими индексами, наиболее сильно – с массой ЛЖ. Авторы считают, что *"hs-cTnT может давать прогностическую информацию, касающуюся пациентов со стенозом аорты. Масса ЛЖ – важная детерминанта уровня hs-cTnT у стабильных пациентов"* [46].

В другом исследовании участвовали 103 стабильных пациента с дисфункцией ЛЖ, в том числе 56 пациентов с легочной прекапиллярной гипертензией (ЛПГ), которым была назначена катетеризация правого предсердия. У 46,7% пациентов с дисфункцией ЛЖ и 37,5% с ЛПГ наблюдались повышенные (>99-й процентиля) уровни hs-cTnT, в свою очередь, связанные с риском летальности (отношение рисков – 3,0). Авторы считают, что *"у пациентов с дисфункцией ЛЖ и ЛПГ hs-cTnT связан с нарушением миокардиальной функции и является независимым прогностическим предиктором смертности"* [47].

В другом исследовании оказалось, что у 97,7 % из 3679 обследованных пациентов (наблюдение продолжалось в среднем 5,2 года) со стабильными заболеваниями коронарных артерий (ЗКА), без жалоб на боли в сердце и с нормальной функцией ЛЖ, обнаруживается hs-cTnT (предел определения – 10 нг/л), у 407 пациентов (11,1%) его концентрация превышала пограничный уровень (99-я百分иль, 13,3 нг/л). За период наблюдения обнаружено, что исходно повышенные уровни hs-cTnT сильно и линейно связаны с риском развития сердечной недостаточности, кардиоваскулярной летальности, но, как неожиданно оказалось, не с риском ИМ. Авторы считают, что *"после поправок на другие независимые прогностические индикаторы, у пациентов со стабильными заболеваниями коронарных артерий концентрации кардиального тропонина T, измеренные с помощью высокочувствительного метода, имеют значительную связь с риском кардиоваскулярной смерти и сердечной недостаточности, но не с риском инфаркта миокарда"* [48].

При исследовании 1057 пациентов со стенокардией (808 – со стабильной, 249 – с нестабильной) перенесли реваскуляризацию миокарда; наблюдение продолжалось 4 года. У всех пациентов стандартные тропонины не обнаруживались. Медианное значение hs-cTnT во всей когорте составляло 8 (5–14) нг/л. Уровни hs-cTnT по терцилям составили (нг/мл): в первой – 5 (4,4–5,5), во второй – 8 (7–10), в третьей – 17 (14–20) и оказались положительно связаны: 1) с пожилым возрастом, 2) с мужским полом, 3) с повышенными значениями ИМТ, 4) с наличием сахарного диабета, 5) с нестабильной стенокардией, 6) со снижением фракции выбора ЛЖ, 7) с повышенным уровнем NT-proBNP, 8) со снижением скорости клубочковой фильтрации, 9) с повышенным уровнем hs-СРБ. За период наблюдений произошло 83 летальных исхода. Статистический анализ показал, что hs-cTnT является независимым предиктором летальности в течение 4 лет, при этом возрастание его уровня в 2,14 раза повышало отношение рисков на 1,47. Авторы полагают, что *"у пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией и с недетектируемыми уровнями "обычного тропонина" повышенный hs-cTnT связан со снижением выживаемости"* [49].

Связана ли множественность атеросклеротических бляшек с уровнями hs-cTnT? В одном из исследований 615 пациентов без ОКС были обследованы с помощью КТА и разделены на группы согласно тяжести заболевания коронарных артерий (ЗКА), исходя из множественности поврежденных сосудов: 1) без ЗКА или легкая степень ЗКА (<50% поврежденных сосудов), 2) умеренное ЗКА (повреждено 50–70% сосудов), 3) тяжелое ЗКА (>70% поврежденных коронарных сосудов), 4) множественное ЗКА (повреждение многих сосудов). Медианные уровни hs-cTnT (нг/л) составляли: у лиц без ЗКА – 3,7; у пациентов с мягкими ЗКА – 4,5; у пациентов с умеренными ЗКА – 5,5; у пациентов с тяжелыми ЗКА – 5,7; у пациентов с множественным ЗКА – 8,8. Для hs-СРБ и NT-proBNP такой закономерности не обнаруживалось. Среди пациентов без ЗКА только 11% имели уровень hs-cTnT в верхней квартили, а среди пациентов с множественным ЗКА – 62%. Статистический анализ показал, что hs-cTnT является независимым фактором риска наличия ЗКА. Авторы сделали вывод: *"у пациентов без ОКС даже лёгкая степень заболевания коронарных артерий связана с количественно определяемыми уровнями hs-cTnT"* [50].

hs-cTn и хроническая сердечная недостаточность

В одно из исследований были включены 4053 пациента с хронической сердечной недостаточностью, у которых измеряли уровни cTnT (НПО ≤ 10 нг/л) и hs-cTnT (НПО ≤ 1 нг/л). У лиц с повышенными

уровнями cTnT или hs-cTnT (выше медианного значения 12 нг/л) сердечная недостаточность была тяжелее, чаще наблюдались неблагоприятные исходы. Повышенный уровень hs-cTnT был связан с риском летальности (780 случаев, отношение рисков – 2,08), в том числе и у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, у которых уровни "обычного" cTnT были нормальными [51].

Что показывает уровень hs-cTnT при неишемической кардиомиопатической дилатации (КМД)? В течение 4 лет наблюдалось 85 пациентов с застойной сердечной недостаточностью, за это время было 20 летальных случаев ("кардиальная смерть"). Измерялись тропонины, BNP и фракция выброса ЛЖ. Оказалось, что уровень стандартного cTnT был повышен (≥ 30 нг/л) у 4 пациентов (5%), hs-cTnT (≥ 10 нг/л) – у 46 (54%) пациентов. Среди невыживших cTnT был повышен у 2 пациентов (2%), hs-cTnT – у 17 (85%). Авторы полагают, что *"у пациентов с застойной сердечной недостаточностью высокая сывороточная концентрация hs-cTnT – это полезный прогностический предиктор, не зависящий ни от сниженной фракции выброса ЛЖ, ни от уровней BNP, что свидетельствует о том, что повышенные концентрации hs-cTnT чувствительным образом отражают развивающееся повреждение миокарда"* [52].

hs-cTn при нестабильной стенокардии

Примерно 30% пациентов, поступающих в лечебные учреждения с ОКС без элевации сегмента ST, согласно стандартным тестам на тропонин миокардиального некроза не имеют. В одном из исследований у 50 пациентов с нестабильной стенокардией и у 50 больных с ИМ Б ST при поступлении в больницу, через 2 и через 8 часов измеряли уровни тропонина с помощью теста папо-cTnI Nanosphere (НПО – 0,2 нг/л). У большинства лиц с нестабильной стенокардией результаты папо-cTnI теста были положительными (≥ 3 нг/л, CV<10%) при поступлении – у 44%, через 2 ч – у 62% и через 8 ч – у 82%. У больных с установленным повреждением миокарда при отрицательном результате теста на стандартный cTnT (порог 100 нг/л) в первые 2 ч тест папо-cTnI при поступлении был положительным (≥ 3 нг/л) у 78% лиц, через 2 ч – у 98% лиц. Авторы заключают, что *"у значительной части пациентов, которые в настоящее время классифицируются как имеющие нестабильную стенокардию, папо-cTnI тест выявляет миокардиальные повреждения, что свидетельствует о том, что ишемия с сердечной болью, но без повреждения миокарда, является редким событием"* [53].

hs-cTn при ОКС и ИМ

Считается, что главное преимущество теста hs-cTn – раннее выявление ИМ, в первые часы после начала сердечного приступа. Именно благодаря этому высокочувствительные тропонины будут "спасать жизни" [1, 2, 16–18]. Можно ли доверять таким утверждениям? Приведем данные ряда исследований.

Поступившие в больницу с кардиальным болевым синдромом 103 пациента были "отрицательными" по стандартному тропонину (99-я процентиль – 100 нг/л), однако по hs-cTnI (99-я процентиль – 40 нг/л) "положительными" оказались 64,1% пациентов. Через 6 ч количество "положительных" по стандартному тропонину составило 16%, по hs-cTnI – 62%; через 12 ч – 56% и 82%, через 24 ч – 80% и 97%, соответственно (рис. 1.4). Авторы делают вывод, что *"hs-cTnI имеет лучшую диагностическую точность и потенциал для выявления повреждения миокарда раньше, чем текущие cTnI тесты"* [54].

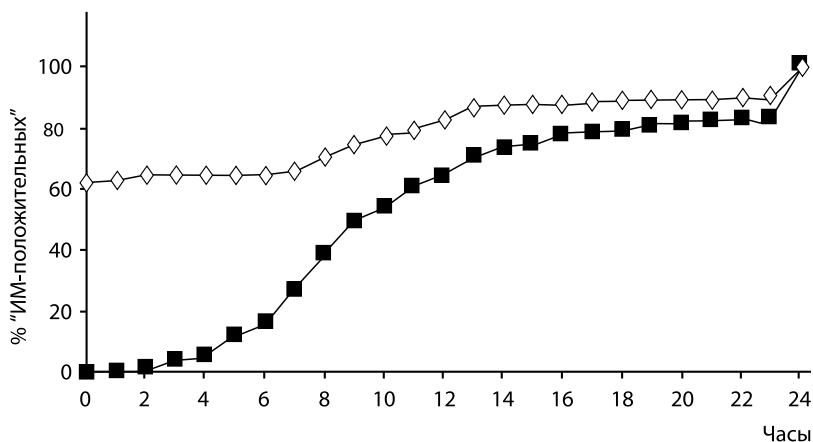


Рис. 1.4. Динамика количества "тропонин-положительных" результатов при ОКС. Случаи с уровнем hs-cTnI > 40 нг/л – ромбы, с уровнем cTnI > 100 нг/мл – квадраты [54]

У 371 пациента с подозрением на ОКС уровень hs-cTnI (99-я процентиль – 40 нг/л) измеряли при поступлении, через 6 и 24 ч. Наблюдение продолжалось 60 дней. Диагноз ИМ был окончательно установлен у 49 больных (13%). Чувствительность и специфичность теста hs-cTnI составили при поступлении 74 и 84%, впоследствии – 94 и 81%, соответственно. За время наблюдения у 59 пациентов были зафиксированы 2 кардиальных смерти, одна некардиальная смерть, 49 случаев ИМ; были проведены 7 операций аортокоронарного шунтирования (АКШ) и 36 операций чрескожной коронарной ангиопластики. У больных с уровнем hs-cTnI < 6 нг/л количество ука-

занных событий составило 2,8%; от 6 до 40 нг/л – 11,1%; от 40 до 100 нг/л – 24,1%; более 100 нг/л – 55,1%. Авторы заключают: *"hs-cTnI – это чувствительный ранний биомаркер ИМ и независимый предиктор неблагоприятных исходов у любых пациентов с симптомами ОКС и положительными результатами теста hs-cTnI"* [55].

Исследованы 290 пациентов с симптомами кардиальной ишемии, 120 лиц составили контрольную группу. Проведен тест на hs-cTnI (НПО – 2,06 нг/л, CV_{20%} – 2,95 нг/л, CV_{10%} – 8,66 нг/л). Изменение hs-cTnI при поступлении дало 81% "ИМ-положительных" диагнозов, определение стандартного cTnI – лишь 62% [56].

1503 пациента, поступивших с нестабильной стенокардией и ИМ Б ST; контрольная группа включала 542 индивида. Проведен тест на hs-cTnT (НПО при CV_{10%} – 3,3 нг/л, при CV_{20%} – 1,6 нг/л). Тест был положительным у 95% здоровых лиц в возрасте менее 60 лет; медианный уровень концентрации составлял 3,2 нг/л (1,1–7,9) при 99-й процентилях 11 нг/л. Пограничный уровень для дискриминации между здоровыми индивидами и пациентами с ИМ Б ST сегмента составил 6,4 нг/л, чувствительность теста – 84,8%, специфичность – 89,7% [25].

У 718 пациентов с подозрением на ОИМ уровень hs-cTn определяли с помощью тестов Abbott Architect Troponin I, Roche High-Sensitive Troponin T, Roche Troponin I, Siemens Troponin I Ultra и стандартного теста Roche Troponin T. Окончательный диагноз ОИМ был установлен у 123 (17%) пациентов. Значения AUC ROC для hs-cTn тестов составляли: Abbott-Architect Troponin I, Roche High-Sensitive Troponin T, Siemens Troponin I Ultra – 0,96; Roche Troponin I – 0,95 против 0,90 для стандартного теста Roche Troponin T. Среди пациентов, которые поступили в течение трех часов после начала болевого приступа, значения AUC ROC для hs-cTn тестов составляли ≥0,93 против 0,76 для стандартного тропонинового теста. Авторы полагают, что *"диагностическая точность высокочувствительных тестов на тропонин является отличной, и эти тесты смогут существенно улучшить раннюю диагностику ОИМ, в особенности у пациентов со свежим болевым синдромом"* [57].

377 пациентов (средний возраст 54 года) с сердечной болью и подозрением на ОКС. При поступлении измеряли уровень hs-cTnT (99-я перцентиль – 13 нг/л), через 4 ч проводили КТА. В итоге, диагноз ОКС был поставлен 37 (9,8%) пациентам. Специфичность и чувствительность теста hs-cTnT для ранней диагностики ОКС составили 62 и 89%, соответственно, положительная предсказательная ценность – 38%, отрицательная – 96%. По сравнению со стандартным тестом cTnT, тест hs-cTnT выявлял на 27% больше пациентов с ОКС. В целом, уровень hs-cTnT выше 99-й процентиля был сильным пре-

диктором ОКС (ОР = 9,0). Данные КТА показали, что повышенный уровень hs-cTnT связан со многими факторами (наличие и тяжесть ЗКА, масса ЛЖ, фракция выброса ЛЖ, дисфункция ЛЖ). Авторы полагают, что *"среди пациентов с сердечной болью, имеющих риск ОКС от низкого до умеренного, hs-cTnT показывает хорошую чувствительность и специфичность по отношению к ОКС. Повышение hs-cTnT выявляет пациентов с повреждениями миокарда и со значительными структурными заболеваниями сердца, притом безотносительно к диагнозу ОКС"* [58].

137 пациентам (возраст 66 ± 16 лет), поступившим в больницу с острой сердечной болью, окончательный диагноз ОИМ выставлялся с учетом значений как стандартного cTnT (99-я перцентиль – 40 нг/л), так и hs-cTnT (99-я перцентиль – 14 нг/л). Оказалось, что hs-cTnT "диагностировал" ОИМ (был выше 99-й перцентили) у 30 пациентов, а стандартный cTnT – у 20. Уровни hs-cTnT ниже НПО (3 нг/л) имели 100% отрицательную предсказательную ценность для исключения ОИМ. Количество сердечно-сосудистых событий в течение 6 месяцев у пациентов с hs-cTnT < 14 нг/л было низким, а у пациентов с cTnT ≥ 40 нг/л – высоким. Самым высоким риск неблагоприятных событий был у пациентов с положительной динамикой уровня hs-cTnT $> 30\%$. Авторы делают вывод: *"высокочувствительное измерение имеет отличные диагностические характеристики для пациентов с началом развития сердечной боли. Даже малое повышение hs-cTnT указывает на риск смерти от ОИМ"* [59].

У 4513 пациентов, поступивших в больницу с ОКС без элевации ST, измеряли уровень cTnI-Ultra (99-я перцентиль – 40 нг/л). 2924 пациента с исходным уровнем cTnI ≥ 40 нг/л имели высокий риск летальности или ОИМ в течение 30 дней (6,1%), а пациенты с уровнем cTnI < 40 нг/л – меньший (2,0%). В целом уровни Ultra-cTnI ≥ 40 нг/л были связаны с *трехкратным* повышением риска летальности или ОИМ в течение 30 дней. Более того, пациенты с небольшим повышением cTnI (от 40 до 100 нг/л) имели значительно повышенный риск смерти или ИМ в течение 30 дней (5% против 2,4%) и смерти в течение 12 месяцев – 6,4% против 2,4% [60].

У 1452 пациентов, поступивших с ОКС, измеряли как hs-cTnT, так и стандартный TnT, и оценивали риск смерти в течение 1 года. Показано, что 60% пациентов имели уровни обоих тестов выше пороговых значений; у них риск общей летальности составил 10,7% (от ОИМ – 8,7%). 16% больных имели повышенный hs-cTnT и нормальный стандартный cTnT; их риск общей смертности составлял 9,2% (от ОИМ – 5,2%). В то же время 24% пациентов с низкими уровнями обоих тропонинов имели риск смерти от всех причин – 2,6%, от ОИМ – 2,4%. Авторы полагают, что *"измерение hs-cTnT по сравнению со стандартным тестом на cTnT выявляет большее количество"*

пациентов с повреждением миокарда, имеющих повышенный риск новых кардиальных событий" [61].

233 пациентам с сердечной болью, без повышения ST-сегмента при поступлении и через 2 ч измеряли уровень hs-cTnT (Roche, пограничный уровень ≥ 14 нг/л) и стандартных тропонинов (Roche Troponin T, 4-ое поколение, пограничный уровень ≥ 40 нг/л, и Beckman Coulter Accu-TnI, пограничный уровень ≥ 60 нг/л). По отношению к диагнозу ОИМ эффективность тестов оказалась следующей: 1) hs-cTnT при поступлении чувствительность – 98%, специфичность – 82%, через 2 ч – 100% и 79%, соответственно; 2) cTnT при поступлении чувствительность – 70%, специфичность – 91%, через 2 ч – 77% и 89%, соответственно; 3) cTnI при поступлении чувствительность – 80%, специфичность – 92%, через 2 ч – 86% и 91%, соответственно. Авторы считают, что *"по сравнению со стандартными тропониновыми тестами использование hs-cTnT улучшает точность ранней диагностики ОИМ. С помощью измерения hs-cTnT ОИМ можно исключить уже в первые часы после поступления"* [62].

В течение 2 лет наблюдались 332 пациента с подозрением на ОКС. Тропонины измеряли с помощью тестов Roche Elecsys hs-TnT, Abbott Architect cTnI-3 и Roche Elecsys TnT. Регистрировали основные неблагоприятные кардиоваскулярные исходы (смерть, нефатальные ИМ) и реваскуляризацию. В течение 30 дней после поступления неблагоприятные исходы имели место у 14 пациентов, причем тест hs-cTnT выявил 11 таких больных (78,6%), cTnI-3 и cTnT – по 10 больных (71,4%). В течение двух лет неблагоприятные исходы имели место у 68 (20,5%) больных, причем исходный тест hs-cTnT выявил 43 таких больных (63,2%), cTnI-3 – 34 (50,0%), cTnT – 29 (42,6%). Авторы считают, что у пациентов, поступивших с подозрением на ОКС, *"hs-cTnT превосходит cTnT по своей способности предсказывать неблагоприятные кардиоваскулярные исходы в течение двух лет. Лица с уровнями hs-cTnT ниже предела определения относятся к группе пациентов с очень низким уровнем неблагоприятных исходов"* [63].

2506 пациентов, поступивших с подозрением на ОКС, наблюдались в течение 6 мес. При поступлении в больницу проводилось однократное измерение hs-cTnT и cTnT. Особенно высокую диагностическую и прогностическую эффективность hs-cTnT показал у "тропонин-отрицательных" пациентов. Авторы полагают, что *"измерение hs-cTnT дает лучшую диагностическую и прогностическую информацию и поэтому должно быть внедрено в рутинную клиническую практику в качестве стандартного теста"* [64].

447 пациентов, поступивших с ОКС Б ST, наблюдались 4 года. Учет результатов теста hs-cTnT привел к повышению количества пациентов с диагнозом ИМ Б ST на 33% – с 201 до 268, причем эти 67 па-

циентов с измененным на ИМ Б ST диагнозом имели такую же смертность в течение 4 лет (25,1%), как и пациенты с исходно диагностированным ИМ Б ST (23,6%). Авторы считают, что *"применение теста hs-cTnT вместо cTnT повышает долю пациентов с ИМ Б ST среди пациентов с ОКС Б ST и значительно улучшает стратификацию риска смертности в течение 4 лет"* [65].

Многоцентровое исследование включало 1098 пациентов (37% из них было старше 70 лет); диагноз ОИМ был установлен у 24% пациентов. Среди пожилых пациентов без ОИМ уровни hs-cTnT были повышены у 51%, уровни Tnl-Ultra Siemens – у 17%, cTnl Abbott Architect – у 13%. Пограничные уровни для диагностики ОИМ у пожилых пациентов составили: для Roche hs-TnT – 54 нг/л (99-я перцентиль – 14 нг/л), для Tnl-Ultra Siemens – 45 нг/л (99-я перцентиль – 40 нг/л), для cTnl Abbott Architect – 32 нг/л (99-я перцентиль – 28 нг/л). Авторы заключают: *"Высокочувствительные измерения тропонинов имеют высокую диагностическую точность для пожилых лиц. Слабое повышение тропонинов является обычным для пожилых пациентов, не имеющих ОИМ, поэтому оптимальные пограничные уровни высокочувствительных тропонинов для пожилых пациентов должны быть существенно выше, чем для более молодых"* [66].

hs-cTn и диагностика ОИМ: серийные измерения

Применение hs-cTn для диагностики пациентов с подозрением на ОИМ привело к повышению количества как положительных, так и ложноположительных результатов. Для решения этой проблемы предлагается: 1) использование точно определенных значений уровней hs-cTn, соответствующих 99-й перцентили, 2) учет значений биологической вариабельности hs-cTn, 3) серийные измерения hs-cTn и 4) вычисление значений дельты (разницы концентраций между соседними точками). Следует учитывать, что на значения дельты могут оказывать интерферирующее влияние биологическая вариабельность и значения коэффициента вариации. Еще одна сложность: кинетика выхода тропонина в кровь при разных типах ИМ Б ST непредсказуема и может сильно варьировать. Рекомендуемые значения дельты при определении динамики тропонинов должны составлять 15–20% [67–69].

Даже в том случае, когда уровни hs-cTn находятся в нормальном диапазоне, повышение дельты может быть ранним указанием на развитие ОКС. Таким образом, преимущества hs-cTn не только в его высокой чувствительности в районе 99-й перцентили, но и в том, что он может отслеживать при развитии ИМ раннюю динамику малых концентраций тропонинов [70, 71]. И что крайне важно, отслеживать скорость повышения уровней тропонинов при развитии

ОКС еще до того момента, пока они превысят 99-ю процентиль. В этом случае hs-cTn оценивает: 1) направление развития ОКС, 2) скорость этого развития и 3) вероятные последствия нестабильной стенокардии [72].

В большинстве ранних исследований диагностической ценности hs-cTn дельту измеряли в течение 6 ч после поступления больного и сопоставляли с развитием не только ОИМ, но и с развитием аритмии и острой декомпенсированной сердечной недостаточности [73–75]. Вот результаты самых показательных исследований.

545 пациентов с подозрением на ОКС. Наблюдение – 60 дней. Серийные измерения в течение 4–12 ч. hs-cTnI, пограничный уровень для диагноза ОИМ $>0,01$ мкг/л, 99-я процентиль. Чувствительность и специфичность составляли для исходного уровня hs-cTnI – 88 и 79,9%, соответственно, для последующих измерений – 100 и 79,4%, соответственно, для дальнейших измерений – 100 и 89,4%, соответственно. Летальность в группе пациентов с повышенным уровнем hs-cTnI составляла 74%, в группе с нормальным – 26%, отношение рисков – 8,9. Авторы считают, что *"hs-cTnI – это чувствительный метод раннего выявления ИМ, предсказывающий риск неблагоприятных исходов у пациентов с симптомами ОКС"* [76].

Многоцентровое исследование. Наблюдали 1818 пациентов с подозрением на ИМ. Измерения проводились через 3 и 6 ч после поступления. Значения AUC ROC составляли: для hs-cTnI (пограничный уровень – 0,04 нг/мл) – 0,906, для cTnI – 0,85. Чувствительность и специфичность hs-cTnI составляли 90,7 и 90,2%, соответственно. Для пациентов, поступивших в течение 3 ч, однократное измерение hs-cTnI имело отрицательное предиктивное значение – 84,1% и положительное – 86,7%. Уровни hs-cTnI $>0,04$ нг/мл были независимо связаны с риском 30-дневной летальности (отношение рисков – 1,96). Авторы считают, что *"использование hs-cTnI улучшает раннюю диагностику ОИМ и стратификацию рисков, с ним связанных, и притом независимо от времени начала болевого синдрома"* [73].

Пациенты, поступившие с ОКС. Измерение hs-cTnT (99-я процентиль – 13,5 нг/л) выявил 45 пациентов с ИМ Б ST, в то время как стандартный cTnT – только 20. После серийных измерений hs-cTnT выявил еще 9 пациентов с ИМ Б ST. Время диагноза для hs-cTnT составляло 108,7 мин против 246,9 мин для cTnT (медианные значения) [77].

У 62 пациентов, поступивших с нестабильной стенокардией и ИМ Б ST, "обычный" тропонин ($\geq 0,03$ мкг/л) – отрицательный. При серийных измерениях hs-cTnT в течение 3–6 ч развивающийся ИМ Б ST был диагностирован у 26 пациентов, а у 36 пациентов установлен

диагноз нестабильная стенокардия. В течение 6 ч количество ИМ плавно возрастало от 61,5% при поступлении до 100% к 6 часу. Общее количество случаев ИМ Б ST возросло на 34,6%. Значения дельты (повышения hs-cTnT) составляли $>117\%$ за 3 ч и $\geq 243\%$ за 6 ч и имели специфичность 100% при чувствительности 69–76%. "Стандартный" тропонин таких пациентов не выявлял. Авторы полагают, что *"hs-cTnT выявляет большее количество случаев ИМ Б ST и обеспечивает раннюю диагностику развивающегося ИМ Б ST. Удвоение концентрации hs-cTnT в течение 3 ч связано с положительным предиктивным значением, составляющим 100%, и отрицательным, составляющим 88%"* [74].

Полагается, что серийные измерения hs-cTn при поступлении и затем в течение 1–3 ч позволяют быстро принять верное клиническое решение. В стандартных условиях при измерении "обычного" тропонина клиническое решение принимается, как правило, через 6–9 часов. Считается, что серийные измерения hs-cTn позволяют: 1) улучшить исходы у пациентов с ОКС и 2) дать значительный экономический эффект, связанный с исключением ОИМ у пациентов, поступивших с ОКС [67].

В целом, измерение дельты, с одной стороны, повышает специфичность, но с другой – снижает чувствительность, что приводит к более позднему выявлению развивающегося ОИМ. Как найти тонкий баланс между чувствительностью и специфичностью, чтобы не переполнить отделение неотложной кардиальной терапии теми, кому она не нужна, и не выписать из больницы тех, с кем через несколько дней может случиться непоправимое? Какие именно значения подъема или снижения hs-cTn имеют наибольшую ценность при подозрении на ОИМ? Абсолютные (Δ) или относительные ($\Delta\%$)?

В проспективном исследовании у 836 пациентов, поступивших с подозрением на ОИМ, при поступлении, через 1 и 2 ч измеряли уровни hs-cTnT Elecsys 2010 Roche Diagnostics (НПО – 0,003 мкг/л, 99-я перцентиль – 0,014 мкг/л) и cTnI-ultra ADVIA Centaur Siemens (НПО – 0,006 мкг/л, 99-я перцентиль – 0,04 мкг/л). Показано, что для диагностики ОИМ значения AUC ROC для абсолютных значений дельты (за 2 ч) были значительно выше, чем таковые для относительных значений и составляли 0,95 против 0,72, соответственно. Пограничные уровни для абсолютных значений дельты (за 2 ч) составляли: для hs-cTnT – 0,07 мкг/л, а для cTnI-ultra – 0,02 мкг/л. Авторы считают, что *"абсолютные значения изменения уровней тропонинов имеют значительно более высокую диагностическую точность для диагностики ОИМ, чем относительные изменения, и поэтому должны быть предпочтительным критерием для различения между ОИМ и другими причинами подъема cTn"* [78].

В целом, согласно текущим представлениям, чем выше абсолютные значения дельты, измеренные в течение 1–3 ч после поступления пациента с ОКС, тем выше вероятность, что это ОИМ [37, 78, 79].

hs-cTn после ОКС

У 1092 стабилизированных пациентов, перенесших ОКС Б ST, измерение проводилось через 6 недель и затем через 3 и 6 мес. после перенесенных эпизодов. Наблюдение – 5 лет. Через 6 недель повышенный hs-cTnI ($>0,01$ мкг/л) найден у 48% пациентов, через 6 месяцев у 36%, у 26% пациентов hs-cTnI обнаруживался при всех трех измерениях. Оказалось, что повышенный hs-cTnI был положительно связан с возрастом и с сердечно-сосудистыми рисками. Наиболее клинически полезным был пограничный уровень, равный $0,01$ мкг/л, который прогнозировал летальность с отношением рисков, равным 2,1. Авторы полагают, что *"у пациентов, стабилизированных после эпизода ОКС Б ST, с помощью высокочувствительного измерения обнаруживаются персистирующие малые повышения уровней cTnT. Уровни hs-cTnI $>0,01$ мкг/л предсказывают летальность в долгосрочном периоде. Наши результаты подчеркивают необходимость дальнейшего тестирования hs-cTnI у пациентов, перенесших ОКС Б ST и выписанных из госпиталя"* [80].

Каков, однако, механизм, приводящий к повышению hs-cTnI у пациентов, стабилизированных после эпизода ОКС?

У 898 пациентов, стабилизированных после ОКС, hs-cTnI измеряли через 6 недель и через 3 и 6 месяцев после ОКС. Одновременно измеряли NT-proBNP, а также маркеры воспаления и коагуляции. Наблюдение – 5 лет. Персистенция повышенных уровней hs-cTnI ($>0,1$ мкг/л) в течение всех трех измерений наблюдалась у 233 (26%) пациентов. Обнаружена сильная связь между уровнями NT-proBNP и hs-cTnI, однако связи между уровнями cTnI и маркерами воспаления и коагуляции не было. Авторы полагают, что *"после перенесенных ОКС повышенные персистирующие уровни hs-cTnI связаны преимущественно с нарушенной функцией ЛЖ"* [81].

144 пациента поступили с острой сердечной недостаточностью. Концентрацию hs-cTnT измеряли при поступлении, при нахождении в госпитале, при выписке и в течение 90 дней после нее. При выписке с уровнями hs-cTnT $>23,35$ нг/л наблюдался повышенный риск повторной госпитализации и кардиоваскулярной летальности [82].

hs-cTn: один или в комплексе с другими кардиомаркерами?

94 пациента с подозрением на ОКС Б ST были разделены на группы с ранним поступлением (<4 ч) и с поздним (≥4 ч). Количество проанализированных проб на каждого пациента – от 2 до 8. Измеряли: тропонины – высокочувствительный и стандартный, миоглобин H-FABP (кардиальный блок, связывающий свободные жирные кислоты). Наилучшим ранним предиктором ИМ Б ST был hs-cTnT. Авторы считают, что *"отличная диагностическая точность исходных уровней hs-cTnT может в будущем избавить от необходимости использовать другие ранние маркеры некроза"* [83].

У 293 пациентов, поступивших с признаками ОКС, hs-cTnT и H-FABP измеряли при поступлении и в течение 24 ч. Значения AUC ROC, указывающие на развитие повреждения миокарда, составляли: 1) для измеренных в течение первых 6 часов hs-cTnT – 0,908, H-FABP – 0,855; 2) для измеренных в течение 6–24 ч hs-cTnT – 0,995 и H-FABP – 0,848. Статистический анализ показал, что измерение hs-cTnT, но не H-FABP, предсказывало неблагоприятные исходы как у всех пациентов (отношение рисков – 3,02), так и у поступивших позже, чем через 6 ч (отношение рисков – 2,92). Авторы заключают: *"в эру высокочувствительного определения cTnI H-FABP не дает дополнительной информации о пациентах, поступивших даже через 6 ч после ОИМ"* [84].

Копептин – гликопептид из 39 аминокислот, является С-концевой частью прогормона вазопрессина, секретируется в количестве, эквивалентном вазопрессину, связан с тяжестью миокардиальной ишемии, считается независимым от традиционных факторов риска предиктором смерти и сердечной недостаточности.

Наблюдались пациенты, поступившие с сердечной болью. Исходно, согласно "стандартному" тропонину, все были "тропонин-отрицательными" (cTnT <0,03 мкг/л). Исходные уровни копептина у пациентов без развития ОКС достоверно не отличались от таковых у пациентов с развитием ОКС (диагностирован с помощью КТА). Во всех случаях повышение hs-cTnT происходило раньше, чем повышение копептина. Авторы считают, что *"среди пациентов, поступивших с острой сердечной болью и низким риском ОКС, концентрации копептина не являлись независимым предиктором ОКС и не добавляли диагностической информации по отношению к таковой для hs-cTnT"* [85].

hs-cTn: реальная клиническая польза

Действительно, приведет ли снижение пограничных уровней hs-cTn к реальной клинической пользе?

Наблюдали пациентов, поступивших с ОКС. В первой фазе исследования (1 февраля – 31 июля 2008 г.) наблюдали 1038 пациентов, пограничный уровень hs-cTnT для выявления миокардиального некроза составлял 0,20 нг/мл. Этот уровень полагали "ИМ-положительным", о чем и сообщали кардиологу.

Во второй фазе (1 февраля – 31 июля 2009 г.) наблюдали 1054 пациентов, пограничный уровень hs-cTnT для выявления миокардиального некроза был снижен в 4 раза – с 0,20 до 0,05 нг/мл. Этот уровень также считали "ИМ-положительным" и сообщали кардиологу.

Все пациенты согласно исходным уровням hs-cTnT были разделены на три группы: 1) $<0,05$, 2) $0,05-0,19$ и 3) $\geq 0,20$ нг/мл. В течение одного года фиксировались: 1) отсутствие неблагоприятных событий, 2) повторные ИМ, 3) кардиоваскулярная смерть.

В первой фазе исследования (пограничный уровень – 0,2 нг/л) в течение одного года повторные ИМ или смерть были зафиксированы: 1) у 7% пациентов с cTnT $<0,05$; 2) у **39%** пациентов с cTnT от 0,05 до 0,19%; 3) у 24% пациентов с cTnT $>0,20$.

Во второй фазе (пограничный уровень – 0,05 нг/л) в течение одного года повторные ИМ или смерть были зафиксированы у 5% пациентов с hs-cTnT $<0,05$; у 21% пациентов с hs-cTnT от 0,05 до 0,19% и у 24% пациентов с hs-cTnT $>0,20$.

Наибольший положительный клинический эффект, выразившийся в снижении повторных ИМ и смертности с 39 до 21%, применение hs-cTnT имело для пациентов с уровнями тропонинов, которые ранее считались ниже пограничных. Авторы полагают, что *"применение hs-cTnT для пациентов с подозрением на ОКС повышает количество диагнозов ИМ и выявляет пациентов с высоким риском повторного ИМ или смерти. Снижение диагностического уровня hs-cTnT связано с большим снижением морбидности и смертности"* [86].

Алгоритмы измерения hs-cTn у пациентов, поступивших с подозрением на ОКС

Каковы рациональные алгоритмы измерения hs-cTn при разных картинах ЭКГ? Пока официальных рекомендаций нет, но первые предложения уже появились (рис. 1.5, 1.6) [17].

Клиническое значение измерения hs-cTn

1. Для наибольшей клинической эффективности уровни hs-cTn должны интерпретироваться как количественные переменные. Тер-



Рис. 1.5. Алгоритмы измерения и интерпретации hs-сТп у пациентов, поступивших с подозрением на ОКС и с патологической картиной ЭКГ [17]

минов "тропонин-отрицательный" и "тропонин-положительный" следует избегать.

2. Повышение, постоянный уровень и/или снижение уровней hs-сТп дифференцируют острый некроз кардиомиоцитов от хронического.

3. Дифференциальная диагностика случаев, связанных с некрозом *небольшого* количества кардиомиоцитов и с *небольшим* повышением тропонинов, включает *широкий спектр* различных патологий, отражающий хронические и острые кардиальные нарушения.

4. Дифференциальная диагностика случаев, связанных с некрозом *большого* количества кардиомиоцитов и с существенным повышением тропонинов, связана с более *узким* спектром патологий, ограниченных ОИМ, миокардитами и кардиомиопатией Такоцубо [1, 2, 15–18].

В целом, значение повышенных уровней hs-сТп можно суммировать так:

1) в общей популяции hs-сТп выявляет лиц с повышенным риском *структурных* заболеваний миокарда и риском смертности от всех причин;

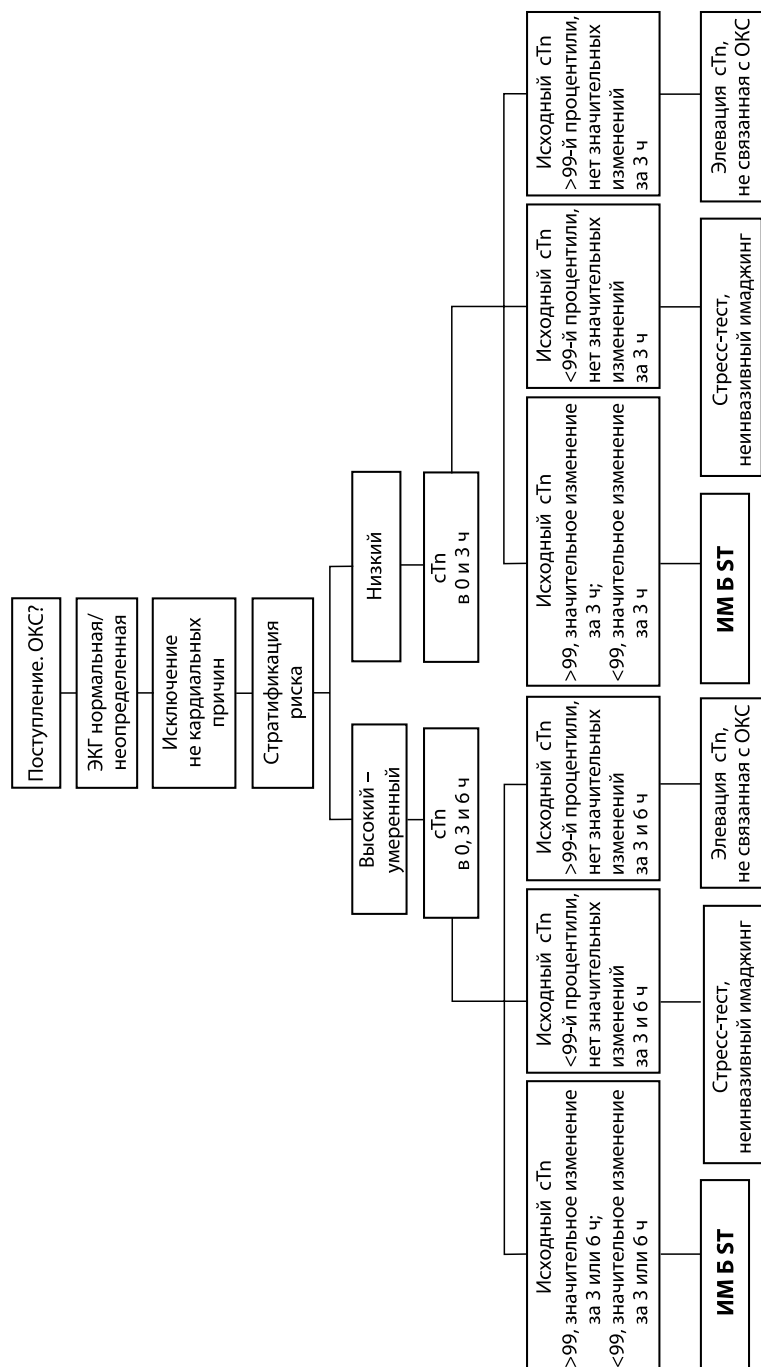


Рис. 1.6. Алгоритмы измерения и интерпретации *hs-cTn* у пациентов, поступивших с подозрением на ОКС и с нормальной или не интерпретируемой картиной ЭКГ [17]

2) короткий период ишемии, не связанный с явным ИМ, вызывает высвобождение небольшого количества hs-cTn;

3) при стабильных заболеваниях коронарных артерий уровни hs-cTn связаны с риском кардиоваскулярной смерти и сердечной недостаточности, но не с риском ИМ;

4) у пациентов с симптомами ОКС hs-cTn – это ранний маркер ИМ, который, по сравнению со "стандартным cTn", выявляет большее количество пациентов с повреждением миокарда и является независимым предиктором неблагоприятных исходов;

5) с помощью серийного измерения hs-cTn диагноз ИМ можно исключить уже в первые часы после поступления;

6) для диагностики ИМ относительные значения динамики концентрации hs-cTn имеют более высокую точность, чем абсолютные значения уровней hs-cTn;

7) повышенные после ОКС уровни hs-cTn преимущественно связаны с дисфункцией ЛЖ;

8) снижение hs-cTn связано со снижением морбидности и смертности;

9) при измерении hs-cTn нет необходимости измерения других кардиальных биомаркеров.

Клиническое значение hs-cTn в кабинете врача и в амбулатории

Полагается, что измерение hs-cTn может быть относительно недорогим подходом для скрининга асимптомных структурных ССЗ в кабинете врача (doctor office). Как известно, вклад в повышение тропонинов могут давать как ренальные заболевания, так и другие патологические состояния, включая и еще неизвестные. Поэтому *в амбулаторных условиях hs-cTn может играть роль неспецифического маркера, отражающего степень кардиального повреждения, вызываемого различными и, возможно, множественными патологическими механизмами* [1, 88].

В амбулатории измерение hs-cTn может быть указанием для проведения дополнительной диагностики, желательно с помощью кардиоваскулярного имаджинга, в большей степени направленного на обнаружение структурных кардиальных заболеваний, чем на обнаружение атеросклероза. Такой комплексный подход должен привести к выявлению источника хронического кардиоваскулярного повреждения и к выработке рациональной стратегии терапии, учитывающей конкретный патофизиологический механизм. С развитием ультразвуковых технологий уже стало возможным с помощью ручных инструментов непосредственно в кабинете врача снимать эхокардиограмму у пациентов с повышенными hs-cTn [1, 88].

В целом, внедрение hs-cTn в амбулаторную практику считается полезным, так как может улучшить первичную и вторичную профилактику ССЗ. Основная проблема при этом – разработка алгоритма включения этого теста в программы массового скрининга, как в общей популяции, так и среди лиц, имеющих установленные ССЗ или другие заболевания, связанные с сердечно-сосудистыми осложнениями.

Клиническое значение hs-cTn в ОНТ

Патофизиология ОИМ включает в себя не только разрыв коронарных бляшек, что ведет к снижению снабжения миокарда кислородом (ОИМ, I тип), но и состояния, связанные с повышенной потребностью в кислороде (ОИМ, II тип), сопряженные, например, с сепсисом, гипертоническим кризом, с фибрилляцией предсердий, но не связанные с доминирующим атеросклерозом. Полагается, что широкое внедрение hs-cTn приведет к большей частоте положительных диагнозов ОИМ, в особенности ОИМ II типа, характеризующегося повышением потребности в кислороде, отсутствием разрывов бляшек и тромбоза сосудов. В данный момент неизвестно, принесет ли таким пациентам пользу агрессивная терапия, включающая ингибирование агрегации тромбоцитов и применение антикоагулянтов [88].

В целом, клинические преимущества измерения hs-cTn таковы:

1. Более быстрая постановка диагноза ОИМ должна снизить смертность за счет:

а) раннего проведения реваскуляризации,
б) более раннего перевода пациента в отделение неотложной кардиальной терапии,

в) более раннего начала мероприятий, применяемых при ОИМ.

2. Более быстрое и более надежное исключение диагноза ОИМ.

3. Сочетание результатов hs-cTn тестов с анализом клинической картины и данных ЭКГ может значительно снизить долю пациентов с клинической неопределенностью, которые в ином случае нуждались бы в непрерывном мониторинге ЭКГ и в серийном (через 6 и 9 ч) отборе проб для определения традиционных маркеров мионекроза.

4. Экономия средств, связанная с точностью раннего установления или исключения диагноза ИМ [1, 2, 15–18, 87, 88].

hs-сТн и кардиологи: новые возможности и новые проблемы

Как зарубежные кардиологи отнеслись к тому, что теперь все стали "тропонин-положительными"? Если не отрицательно, то с большой настороженностью.

Вот, например, заголовки некоторых статей, опубликованных в серьезных академических журналах: "Высокочувствительное измерение тропонина: *quo vadis?*" [89], "Высокочувствительные тропонины? Ответ или только больше вопросов?" [90], "Высокочувствительные кардиальные тропонины: надувательство, польза и реальность" [91], "Высокочувствительный кардиальный тропонин: друг или враг?" [87], "Риски, ловушки и благоприятные возможности, связанные с использованием высокочувствительных кардиальных тропонинов" [92], "Высокочувствительные измерения тропонинов и общество кардиологов: отношение любовь/ненависть?" [88].

О чем говорят эти статьи? Если кратко – о новых и, пожалуй, революционных возможностях, связанных с hs-сТн, и о "подводных камнях", лежащих на пути их широкого применения, особенно, если по этому пути идти в состоянии "неконтролируемого оптимизма". С одной стороны, многочисленные исследования убедительно показали, что hs-сТн значительно улучшают дифференциальную диагностику стабильной и нестабильной стенокардии, ОКС и разных типов ИМ, притом в первые часы после поступления с сердечным приступом. При этом диагностическая польза от "повышенной чувствительности" превосходит недостатки, связанные с пониженной специфичностью. С другой стороны, несмотря на эти, казалось, вдохновляющие возможности, практикующие кардиологии, тем не менее, восприняли hs-сТн "со значительным беспокойством" [88].

Почему?

Во-первых, снижение пограничных уровней для раннего выявления ОКС и разных типов ИМ еще не включено в официальные рекомендации. Вторая трудность – высокая чувствительность hs-сТн тестов может привести к большому количеству ложноположитель-

* "*Quo vadis, Domine?* – лат. Куда ты идёшь, Господи? Когда после уничтожения Нероном христиан ап. Петр в страхе покидал Рим, на Аппиевой дороге ему явился Христос. *Quo vadis, Domine?* – спросил ап. Петр. *"Eo Romam iterum crucifigi"* – "Иду в Рим, чтобы снова быть распятым" – ответил Иисус. Устыдившись своего бегства, Петр вернулся в Рим и принял мученическую смерть. В переносном смысле фраза *Quo vadis* является предложением (сделанном в форме вопроса), задуматься, правильно ли человек живёт, туда ли идёт по жизни, верны ли его жизненные цели, ценности и т. п. (прим. авт.).

** В подлиннике *with considerable trepidation, trepidation* – трепет, дрожь, тревога, беспокойство (прим. авт.).

ных диагнозов. Не приведет ли это к тому, что клиницисты будут относиться к высокочувствительным тропонинам с большой долей скептицизма, тем более, что "старые добрые" тропониновые тесты просты для интерпретации как "черное-белое". В течение многих лет клиническое применение сТп было простым и бескомпромиссным. Повышенный сТп рассматривался как эквивалент диагноза ИМ и был обоснованием для соответствующих клинических решений: для антитромботической и антикоагуляционной терапии, для перевода пациента в отделение коронарной терапии, для консультации с кардиологом о необходимости проведения ранней коронарной ангиографии. Теперь плата за высокую чувствительность – компромисс между несомненной пользой выявления ИМ в самые первые часы его развития и тем, что в действительности такое повышение hs-сТп может быть вызвано не ИМ, а, например, неишемическим некрозом кардиомиоцитов, который, в свою очередь, может быть связан с большим количеством других патологий [93].

Уж не проще ли использовать традиционно высокие пограничные уровни, имеющие большую специфичность по отношению к ОИМ? Однако такой подход, как особо подчеркивается, *"хотя и делает жизнь кардиологов легкой, но подвергает опасности жизнь пациентов с ранними ОИМ или с другими случаями некроза миоцитов, которые при традиционных пограничных уровнях сТп остаются незамеченными"* [87].

Хотя отрицательные предиктивные значения снижения или постоянства уровней hs-сТп по отношению к ИМ доказаны весьма четко и это означает, что большее количество пациентов могут быть выписаны из ОНТ, необходимость интерпретации клинических причин таких сценариев вызывает у кардиологов серьезную озабоченность. Как осторожно пишут некоторые авторы, *"мы подозреваем, что многие отделения неотложной терапии будут испытывать дискомфорт при обращении с пациентами, у которых концентрации тропонинов будут находиться ниже уровня, пограничного для ИМ"* [88]. В частности, наибольшее "беспокойство" у кардиологов из ОНТ вызывает: 1) необходимость быстрой интерпретации причины повышенных тропонинов у лиц, не имеющих четких симптомов острой ишемии и поэтому 2) необходимость обращения за помощью к "консультирующему" специалисту из кардиологического отделения. А консультирующий кардиолог часто воспринимает просьбу о такой помощи, как "откровенное" переложение медицинской юридической ответственности из ОНТ на плечи консультирующего кардиолога [88]. Действительно, в настоящее время, по крайней мере, 60–70% лиц, ежедневно поступающих в американские

*В подлиннике *consternation* – ужас; испуг; оцепенение от страха (прим. авт.).

ОНТ с сердечными приступами, имеют определяемые концентрации тропонинов. И если все такие лица будут направляться к консультирующему кардиологу, который к тому же будет назначать дополнительные тесты, непрямые экономические затраты (и потенциальный вред для пациентов, вызванный ненужным тестированием) могут быть значительными [88].

Ясно, что внедрение в широкую практику hs-cTn – это серьезный вызов как для кардиологов, так и для тех, кто должен организовывать взаимодействие между ОНТ и кардиологическим отделением.

Итак, очевидно, что широкое применение высокочувствительных тропонинов принесет несомненную пользу широкому спектру лиц, как тем, кто имеет субклинические кардиальные патологии, так и тем, кто поступает в отделение неотложной терапии.

Но одновременно высокочувствительные тропонины могут осложнить жизнь кардиологам, которые теперь обязаны видеть не только "черное и белое", но все цвета спектра сердечно-сосудистых патологий.

"Тропонин-отрицательных" больше нет. И уже никогда не будет.

Литература

1. Apple F.S. High-Sensitivity Cardiac Troponin for Screening Large Populations of Healthy People: Is There Risk? // Clin. Chem. 2011; 57(4): 537–539.
2. Apple F.S. A new season for cardiac troponin assays: It's time to keep a scorecard [Opinion] // Clin. Chem. 2009; 55:1303–1306.
3. Forberg J.L., Henriksen L.S., Edenbrandt L. et al. U. Direct hospital costs of chest pain patients attending the emergency department: a retrospective study // BMC Emerg. Med. 2006; 6: 6.
4. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // Eur. Heart. J. 2007; 28(13): 1598–1660.
5. Katus H.A., Remppis A., Neumann F.J. et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction // Circulation. 1991; 83: 902–912.
6. Lucpker R.V., Apple F.S., Christenson R.H. et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention: AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute // Circulation. 2003; 108: 2543–2549.
7. Ottani F., Galvani M., Nicolini F.A. et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes // Am. Heart. J. 2000; 140: 917–927.
8. Heidenreich P.A., Alloggiamento T., Melsop K. et al. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 38: 478–485.

9. Morrow D.A., Cannon C.P., Rifai N. et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial // *JAMA*. 2001; 286: 2405–2412.

10. Kaul P., Newby L.K., Fu Y. et al. Troponin T and quantitative ST-segment depression offer complementary prognostic information in the risk stratification of acute coronary syndrome patients // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003. 5; 41(3): 371–380.

11. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature // *Circulation*. 1979; 59: 607–609.

12. Apple J.S., Thygesen K., Antman E. et al. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2000; 36: 959–969.

13. Wallace T.W., Abdullah S.M., Drazner M.H. et al. Prevalence and determinants of troponin t elevation in the general population // *Circulation*. 2006; 113: 1958–1965.

14. Morrow D.A., Cannon C.P., Jesse R.L. et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilisation of biochemical markers in acute coronary syndromes // *Clin. Chem*. 2007; 53: 552–574.

15. Daubert M.A., Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings // *Vasc. Health. Risk. Manag*. 2010; 6: 691–699.

16. Christenson R.H., Phillips D. Sensitive and high sensitivity next generation cardiac troponin assays: more than just a name // *Pathology*. 2011; 43(3): 213–219.

17. Collinson P.O. Sensitive troponin assays // *J. Clin. Pathol*. 2011. Jun 24.

18. Baker J.O., Reinhold J., Redwood S. et al. Troponins: redefining their limits // *Heart*. 2011; 97(6): 447–452.

19. http://www.ifcc.org/PDF/ScientificActivities/IFCC_Troponin_Table_vDec_2010_FINAL_ug_L_28Jan11.pdf.

20. Todd J., Freese B., Lu A. et al. Ultrasensitive flow-based immunoassays using single-molecule counting // *Clin. Chem*. 2007; 53: 1990–1995.

21. Wu A.H.B., Fukushima F., Puskas R. et al. Development and preliminary clinical validation of a high sensitivity assay for cardiac troponin using a capillary flow (single molecule) fluorescence detector // *Clin. Chem*. 2006; 52: 2157–2159.

22. Wu A.H.B., Lu A., Freese B. et al. Development and preliminary clinical validation of an ultrasensitive assay for cardiac troponin using microparticle based immunoassay and single molecule counting [Abstract] // *Clin. Chem*. 2007; 53(S6): A15.

23. Wu A.H.B., Agce S.J., Lu Q.A. et al. Specificity of a high-sensitivity cardiac troponin I assay using single-molecule-counting technology // *Clin. Chem*. 2009; 55: 196–198.

24. Wu A.H., Lu Q.A., Todd J. et al. Short- and long-term biological variation in cardiac troponin I measured with a high-sensitivity assay: implications for clinical practice // *Clin. Chem*. 2009; 55: 52–58.

25. Venge P., Johnston N., Lindahl B. et al. Normal plasma levels of cardiac troponin I measured by the high-sensitivity cardiac troponin I access prototype assay and the impact on the diagnosis of myocardial ischemia // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009; 54: 1165–1172.

26. Eggers K.M., Jaffe A.S., Lind L. et al. Value of cardiac troponin I cut-off concentrations below the 99th percentile for clinical decision making // *Clin. Chem*. 2009; 55: 88–92.

27. Koerbin G., Tate J.R., Hickman P.E. Analytical characteristics of the Roche highly sensitive troponin T assay and its application to a cardiohealthy population // *Ann. Clin. Biochem*. 2010; 47: 524–528.

28. French J.K., White H.D. Clinical implications of the new definition of myocardial infarction // *Heart*. 2004; 90: 99–106.
29. Narula J., Haider N., Virmani R. et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure // *N. Engl. J. Med*. 1996; 335: 1182–1189.
30. Bergmann O., Bhardwaj R.D., Bernard S. et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans // *Science*. 2009; 324: 98–102.
31. Gao W.D., Atar D., Liu Y. et al. Role of troponin I proteolysis in the pathogenesis of stunned myocardium // *Circ. Res*. 1997; 80: 393–399.
32. McDonough J.L., Arrell D.K., Van Eyk J.E. Troponin I degradation and covalent complex formation accompanies myocardial ischemia/ reperfusion injury // *Circ. Res*. 1999; 84: 9–20.
33. Feng J., Schaus B.J., Fallavollita J.A. et al. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia // *Circulation*. 2001; 103: 2035–2037.
34. Schwartz P., Piper H.M., Spahr R. et al. Ultrastructure of cultured adult myocardial cells during anoxia and reoxygenation // *Am. J. Pathol*. 1984; 115: 349–361.
35. Korosoglou G., Lehrke S., Mueller D. et al. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque // *Heart*. 2011; 97(10): 823–831.
36. Babuin L., Jaffe A.S. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury // *CMAJ*. 2005; 173: 1191–1202.
37. de Lemos J.A., Drazner M.H., Omland T. et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population // *JAMA*. 2010; 304: 2503–2512.
38. de Filippi C.R., de Lemos J.A., Christenson R.H. et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults // *JAMA*. 2010; 304: 2494–2502.
39. Saunders J.T., Nambi V., de Lemos J.A. et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Circulation*. 2011; 123: 1367–1376.
40. Sabatine M.S., Morrow D.A., de Lemos J.A. et al. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35 // *Eur. Heart. J*. 2009; 30(2): 162–169.
41. Turer A.T., Addo T.A., Martin J.L. et al. Myocardial ischemia induced by rapid atrial pacing causes troponin T release detectable by a highly sensitive assay insights from a coronary sinus sampling study // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011; 57(24): 2398–2405.
42. Mingels A., Jacobs L., Michielsen E. et al. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays // *Clin. Chem*. 2009; 55(1): 101–108.
43. Saravia S.G., Knebel F., Schroeckh S. et al. Cardiac troponin T release and inflammation demonstrated in marathon runners // *Clin. Lab*. 2010; 56(1–2): 51–58.
44. Scherr J., Braun S., Schuster T. et al. 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon // *Med. Sci. Sports. Exerc*. 2011, Mar 25.
45. Venge P., Lagerqvist B., Diderholm B. et al. Clinical performance of three cardiac troponin assays in patients with unstable coronary artery disease (a FRISC II Substudy) // *Am. J. Cardiol*. 2002; 89: 1035–1041.
46. Røsjø H., Andreassen J., Edvardsen T. et al. Prognostic Usefulness of Circulating High-Sensitivity Troponin T in Aortic Stenosis and Relation to Echocardiographic Indexes of Cardiac Function and Anatomy // *Am. J. Cardiol*. 2011, Apr. 27.
47. Eggers K.M., Nygren M., Venge P. et al. High-sensitive troponin T and I are related

to invasive hemodynamic data and mortality in patients with left-ventricular dysfunction and precapillary pulmonary hypertension // *Clin. Chim. Acta.* 2011, May.

48. Omland T., de Lemos J.A., Sabatine M.S. et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 2538–2547.

49. Ndrepepa G., Braun S., Mehilli J. et al. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin // *Am. Heart. J.* 2011; 161(1): 68–75.

50. Lauffer E.M., Mingels A.M., Winkens M.H. et al. The extent of coronary atherosclerosis is associated with increasing circulating levels of high sensitive cardiac troponin T // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30(6): 1269–1275.

51. Latini R., Masson S., Anand I.S. et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure // *Circulation.* 2007; 116(11): 1242–1249.

52. Kawahara C., Tsutamoto T., Nishiyama K. et al. Prognostic role of high-sensitivity cardiac troponin T in patients with non ischemic dilated cardiomyopathy // *Circ. J.* 2011; 75(3): 656–661.

53. Wilson S.R., Sabatine M.S., Braunwald E. et al. Detection of myocardial injury in patients with angina using a novel nanoparticle cardiac troponin I assay: observations from the PRO-TECT-TIMI 30 Trial // *Am. Heart. J.* 2009; 158(3): 386–391.

54. Melanson S.E., Morrow D.A., Jarolim P. Earlier detection of myocardial injury in a preliminary evaluation using a new troponin I assay with improved sensitivity // *Am. J. Clin. Pathol.* 2007; 128(2): 282–286.

55. Apple F.S., Smith S.W., Pearce L.A. et al. Use of the Centaur TnI-Ultra assay for detection of myocardial infarction and adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome // *Clin. Chem.* 2008; 54(4): 723–728.

56. Kavsak P.A., MacRae A.R., Yerna M.J. et al. Analytic and clinical utility of a next-generation, highly sensitive cardiac troponin I assay for early detection of myocardial injury // *Clin. Chem.* 2009; 55(3): 573–577.

57. Reichlin T., Hochholzer W., Bassetti S. et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays // *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 858–867.

58. Januzzi J.L.Jr., Bamberg F., Lee H. et al. High-sensitivity troponin T concentrations in acute chest pain patients evaluated with cardiac computed tomography // *Circulation.* 2010; 121(10): 1227–1234.

59. Christ M., Popp S., Pohlmann H. et al. Implementation of high sensitivity cardiac troponin T measurement in the emergency department // *Am. J. Med.* 2010; 123(12): 1134–1142.

60. Bonaca M., Scirica B., Sabatine M. et al. Prospective evaluation of the prognostic implications of improved assay performance with a sensitive assay for cardiac troponin I // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. 11; 55(19): 2118–2124.

61. Lindahl B., Venge P., James S. The new high-sensitivity cardiac troponin T assay improves risk assessment in acute coronary syndromes // *Am. Heart. J.* 2010; 160: 224–229.

62. Melki D., Lind S., Agewall S. et al. Diagnostic value of high sensitive troponin T in chest pain patients with no persistent ST-elevations // *Scand. Cardiovasc. J.* 2011, Mar 24.

63. Aldous S.J., Florkowski C.M., Crozier I.G. et al. High sensitivity troponin outperforms contemporary assays in predicting major adverse cardiac events up to two years in patients with chest pain // *Ann. Clin. Biochem.* 2011; 48(Pt 3): 249–255.

64. Weber M., Bazzino O., Navarro Estrada J.L. et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome // *Am. Heart. J.* 2011; 162(1): 81–88.

65. Ndrepepa G., Braun S., Schulz S. et al. Comparison of prognostic value of high-

sensitivity and conventional troponin T in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // *Clin. Chim. Acta.* 2011; 412(15–16): 1350–1356.

66. *Reiter M., Twerenbold R., Reichlin T.* et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays // *Eur. Heart. J.* 2011, Feb 28.

67. *Morrow D.A., Cannon C.P., Jesse R.L.* et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes // *Circulation.* 2007; 115: 356–375.

68. *Wu A.H.B., Jaffe A.S., Apple F.S.* et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines: use of cardiac troponin and B-type natriuretic peptide or N-terminal proB-type natriuretic peptide for etiologies other than acute coronary syndromes and heart failure // *Clin. Chem.* 2007; 53: 2086–2096.

69. *Thygesen K., Alpert J.S., White H.D.* Universal definition of myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 2173–2195.

70. *Casals G., Filcila X., Auge J.M.* et al. Impact of ultrasensitive cardiac troponin I dynamic changes in the new universal definition of myocardial infarction // *Am. J. Clin. Pathol.* 2008; 130: 964–968.

71. *Wu A.H.B., Jaffe A.S.* The clinical need for high-sensitivity cardiac troponin assays for acute coronary syndromes and the role for serial testing // *Am. Heart. J.* 2008: 155: 208–214.

72. *James S., Armstrong P., Califf R.* et al. Troponin T levels and risk of 30-day outcomes in patients with the acute coronary syndrome: prospective verification in the GUSTO-IV trial // *Am. J. Med.* 2003; 115: 178–184.

73. *Keller T., Zeller T., Peetz D.* et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 868–877.

74. *Giannitsis E., Becker M., Kurz K.* et al. High-sensitivity cardiac troponin 'I' for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission // *Clin. Chem.* 2010; 56: 642–650.

75. *Kavsak P.A., MacRae A.R., Newman A.M.* et al. Effects of contemporary troponin assay sensitivity on the utility of the early markers myoglobin and CKMB isoforms in evaluating patients with possible acute myocardial infarction // *Clin. Chim. Acta.* 2007: 380: 213–216.

76. *Apple F.S., Smith S.W., Pearce L.A.* et al. Use of the bioMérieux VIDAS troponin I ultra assay for the diagnosis of myocardial infarction and detection of adverse events in patients pre-senting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome // *Clin. Chim. Acta.* 2008; 390(1–2): 72–75.

77. *Giannitsis E., Kurz K., Hallermayer K.* et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay // *Clin. Chem.* 2010; 56(2): 254–261.

78. *Reichlin T., Irfan A., Twerenbold R.* et al. Utility of Absolute and Relative Changes in Cardiac Troponin Concentrations in the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction // *Circulation.* 2011; 124: 136–145.

79. *Thygesen K., Mair J., Katus H.* et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care // *Eur. Heart. J.* 2010. 31(18): 2197–204.

80. *Eggers K.M., Lagerqvist B., Venge P.* et al. Persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome predicts long-term mortality // *Circulation.* 2007; 116(17): 1907–1914.

81. *Eggers K.M., Lagerqvist B., Oldgren J.* et al. Pathophysiologic mechanisms of persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome // *Am. Heart. J.* 2008; 156(3): 588–594.

82. Xue Y., Clopton P., Peacock W.F. et al. Serial changes in high-sensitive troponin I predict outcome in patients with decompensated heart failure // *Eur. J. Heart. Fail.* 2011; 13(1): 37–42.
83. Kurz K., Giannitsis E., Becker M. et al. Comparison of the new high sensitive cardiac troponin T with myoglobin, h-FABP and cTnT for early identification of myocardial necrosis in the acute coronary syndrome // *Clin. Res. Cardiol.* 2011; 100(3): 209–215.
84. Ilva T., Lund J., Porela P. Early markers of myocardial injury: cTnI is enough // *Clin. Chim. Acta.* 2009; 400(1–2): 82–85.
85. Karakas M., Januzzi J.L.Jr., Meyer J. et al. Copeptin Does Not Add Diagnostic Information to High-Sensitivity Troponin T in Low-to Intermediate-Risk Patients with Acute Chest Pain: Results from the Rule Out Myocardial Infarction by Computed Tomography (ROMICAT) Study // *Clin. Chem.* 2011, Jun 14.
86. Mills N.L., Churchhouse A.M., Lee K.K. et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome // *JAMA.* 2011; 305(12): 1210–1216.
87. Twerenboldet R., Reichlin T., Reiter M. et al. High-sensitive cardiac troponin: friend or foe? // *Swiss. Med. Wkly.* 2011; 141: E1–E5.
88. de Lemos J.A., Morrow D.A., Defilippi C.R. Highly Sensitive Troponin Assays and the Cardiology Community: A Love/Hate Relationship? // *Clin. Chem.* 2011, Apr 18.
89. Katus H.A., Giannitsis E., Jaffe A.S. et al. Higher sensitivity troponin assays: quo vadis? // *Eur. Heart. J.* 2009; 30: 127–128.
90. Hollander J.E. Highly Sensitive Troponins: The Answer or Just More Questions? // *JACC.* 2009. 54; 13: 1173–1175.
91. Jaffe A.S., Apple F.S. High-Sensitivity Cardiac Troponin: Hype, Help, and Reality // *Clinical. Chemistry.* 2010. 56; 3: 342–344.
92. Gaze D.C. The Perils, Pitfalls and Opportunities of Using High Sensitivity Cardiac Troponin // *Curr. Med. Chem.* 2011, Jul 14.
93. Kelley W.E., Januzzi J.L., Christenson R.H. Increases of cardiac troponin in conditions other than acute coronary syndrome and heart failure // *Clin. Chem.* 2009; 55(12): 2098–2112.

ГЛАВА 2

ТРЕТЬЕ УНИВЕРСАЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА: РЕШАЮЩЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ТРОПОНИНОВ

Более 30 лет назад Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила стандартизованное определение инфаркта миокарда (ИМ) или, иначе говоря, его универсальные диагностические критерии [1]. Однако предлагавшиеся тогда критерии, основанные на патофизиологических характеристиках ИМ, имели неудовлетворительную специфичность по отношению к ИМ и допускали множественные варианты интерпретации. При этом измерения уровней биомаркеров, которые могли бы указывать на ИМ, важными для диагноза ИМ не считались. Действительно, маркеры, применявшиеся в то время для оценки миокардиального некроза, были мало специфичными, а методы их измерения были недостаточно воспроизводимы. В 90-х, после появления в практике лабораторной диагностики новых биомаркеров, в особенности кардиальных тропонинов Т и I (сTnT, сTnI), появились новые возможности. К тому времени ведущие кардиологи пришли к общей точке зрения, что определение ИМ должно базироваться на миокардиальном некрозе, вызванном продолжительной ишемией, а наилучшие маркеры такого некроза именно тропонины. Появилась реальная возможность разработки более надежного и более однозначного универсального определения ИМ. Однако дальнейшие исследования привели к корректировке представлений о том, что тропонин – это специфический маркер мионекроза.

Тропонин – маркер любых повреждений миокарда: стратификация рисков, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Понимание того, что тропонин не только маркер мионекроза, появилось в начале 90-х и основывалось на результатах серийных измерений тропонинов в первые 24 ч после поступления пациента с сердечной болью. Это привело к разработке алгоритмов оценки вероятности главных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение последующих 30–60 дней. Данные алгоритмы приме-

нялись только для пациентов с сердечной болью, с диагностированной нестабильной стенокардией и с ИМ без элевации ST сегмента (ИМ Б ST). В конце 90-х американской Национальной академией клинической биохимии (National Academy of Clinical Biochemistry – NACB) были опубликованы рекомендации, в которых предлагалось применять тропонины для обнаружения *любого* повреждения миокарда и устанавливались их сниженные пограничные уровни, оптимальные для пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). При этом нижним пограничным уровнем для выявления повреждения миокарда устанавливалась концентрация тропонина, соответствующая 97,5-й процентили здоровой популяции [2].

Напомним, что чувствительность и специфичность диагностических тестов предполагает, что нормальный уровень аналита должен соответствовать таковому, характерному для 99-й процентили нормальной популяции. 99-я процентиль – это уровень аналита, при котором 99 из 100 лиц здоровой популяции будут иметь отрицательный результат тестирования и только 1 из 100 может иметь ложноположительный результат. Иначе говоря, концентрация 99-й процентили – это верхний предел нормального уровня.

Затем широкомасштабное проспективное исследование Thrombolysis in Myocardial Infarction – TIMI, завершённое в 2000 г., подтвердило, что уровни тропонина, превышающие таковые для 97,5-й процентили ($\geq 0,1$ нг/мл, тест cTn-I Siemens), связаны с повышением в 3–4 раза риска острых коронарных событий (ИМ, экстренная реваскуляризация, летальность), по сравнению с таковым у лиц с тропонином, ниже 97,5-й процентили. Все это привело к рекомендации установить пограничный уровень cTnI, равный 0,1 нг/мл, что было в 10 раз ниже того, что рекомендовалось ранее [3].

В 2007 г. NACB и Международная федерация клинической химии (International Federation of Clinical Chemistry – IFCC) устанавливают, что для кардиомаркеров (cTnI, cTnT, ККМБ – масса) пограничный уровень для выявления повреждения миокарда с высоким риском острых коронарных событий должен быть равен таковому для 99-й процентили нормальной популяции с коэффициентом вариации CV $\leq 10\%$ [4].

Таким образом, согласно рекомендациям того времени, низкие пограничные уровни тропонинов (> 99 -й процентили) должны применяться не для диагностики ИМ, а для оценки его риска. Тогда какие уровни должны применяться для диагностики ИМ?

Универсальные определения ИМ: 2000, 2007, 2013...

Еще в 2000 г. комитет европейских и американских экспертов (Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee) сформулировал первое универсальное определение

ИМ, новое и "простое, ориентированное как на ежедневную клиническую практику, так и на клинические исследования" [5]. Устанавливалось, что термин ИМ должен применяться только тогда, когда налицо очевидные доказательства наличия миокардиального некроза, связанного с миокардиальной ишемией, и также рекомендовались методы ее функциональной диагностики (ЭКГ, коронарография и др.). Рекомендовалось, что "индикатором для выявления миокардиального некроза являются: максимальные концентрации сТnT или сТnI превышающие, по крайней мере, в течение первых 24 ч, пограничный референсный уровень, характерный для 99-й перцентили, на одно значение". В случае, если измерение тропонинов недоступно, рекомендовалось измерение массы КК МБ. Диагностическими для ИМ также считались уровни КК МБ, " $\geq 2 \times 99$ -я перцентиль". Что касается ИМ, связанного с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), то рекомендовалось измерение кардиомаркеров до операции и через 6, 8 и 24 ч после. Конкретных рекомендаций какая именно степень превышения уровня 99-й перцентили является диагностической для ИМ, связанного с ЧКВ, не приводилось. В отношении диагностики ИМ, связанных с кардиохирургическим вмешательством, отмечалось, что "нет биомаркеров, которые бы отличали повреждения, связанные с ОИМ, от повреждений клеток миокарда, связанных с хирургической процедурой. Тем не менее, повышенные после хирургической процедуры уровни кардиомаркеров связаны с большим повреждением миокарда независимо от того, каков был механизм такого повреждения" [5].

Парадоксальность ситуации состояла в том, что в то время не было ни одного тропонинового теста, чувствительность которого позволяла бы определять тропонин в нормальной популяции и устанавливать концентрации, характерные для ее значения 99-й перцентили. Все здоровые люди были "тропонин-отрицательными" и 99-й перцентили не имели. Не обсуждая причин таких, согласованных в международном масштабе, но практически невыполнимых рекомендаций, отметим, что этот парадокс повторился и в 2007 г. во втором универсальном определении ИМ.

Второе универсальное определение ИМ

Оно было сформулировано объединенной рабочей группой Европейского общества кардиологов, Американского кардиологического колледжа, Американской ассоциации сердца и Всемирной кардиологической федерации (Global Task Force on Myocardial Infarction), которая предложила следующую классификацию типов ИМ [6].

Тип 1. Спонтанный ИМ, связанный с ишемией вследствие первичного коронарного события такого, как эрозия бляшки и/или ее разрушение, растрескивание или расслоение.

Тип 2. Вторичный ИМ, связанный с ишемией, вызванной увеличением недостатка кислорода или его поступления, например, при коронарном спазме, коронарной эмболии, анемии, аритмии, гипер- или гипотензии.

Тип 3. Внезапная коронарная смерть, включая остановку сердца, часто с симптомами предполагаемой ишемии миокарда с ожидаемой новой элевацией ST и новой блокадой левой ножки пучка Гиса, выявлением свежего тромба коронарной артерии при ангиографии и/или аутопсии, наступившей смертью до получения образцов крови или перед повышением концентрации маркеров.

Тип 4а. ЧКВ-ассоциированный ИМ.

Тип 4б. ИМ, связанный с тромбозом стента, подтвержденным ангиографией или аутопсией.

Тип 5. АКШ-ассоциированный ИМ (тип 5).

Диагностическими критериями ИМ рекомендовались:

- выявление повышения или снижения кардиальных маркеров (предпочтительно – тропонинов), по крайней мере, на одно значение, характерное для 99-й процентили (" $\geq 2 \times 99$ -я процентиль");
- *вместе с наличием, по крайней мере, одного из нижеследующих признаков, а именно:*
 - симптомов ишемии,
 - изменений на ЭКГ, указывающих на новые проявления ишемии,
 - появление патологического зубца Q,
 - дополнительная потеря жизнеспособного миокарда или региональное нарушение миокардиальной подвижности, доказанные путем визуализации (имаджинга) [6].

Что касается ИМ, связанных с ЧКВ и АКШ, второе универсальное определение ИМ устанавливало, что диагностическими уровнями тропонинов являются:

- для ИМ, связанного с ЧКВ (тип 4а), – трехкратное превышение уровня 99-й процентили (" $\geq 3 \times 99$ -я процентиль"),
- для ИМ, связанного с АКШ, – пятикратное повышение (" $\geq 5 \times 99$ -я процентиль").

Профессор Kristian Thygesen, сопредседатель международной группы экспертов, разрабатывавших второе универсальное определение ИМ, отмечает, что сразу после своей публикации оно вызвало серьезную оппозицию со стороны "специалистов интервенци-

онной кардиологии и кардиохирургии, которые не хотели воспринимать ИМ как осложнение, связанное с ЧКВ и с кардиохирургическим вмешательством. Это означало, что они хотели, чтобы пограничные уровни тропонина были как можно более высокими. Достигнуть консенсуса было трудно, так как провести клинические испытания, которые бы дали результаты, необходимые для решения этой проблемы, было невозможно" [7].

В целом, второе универсальное определение рекомендовало, что предпочтительным маркером должен быть тропонин, и что он должен иметь приемлемую аналитическую точность при уровне 99-й процентиля, т.е. CV должен быть $\leq 10\%$. На момент публикации ни одного доступного коммерческого теста, который бы соответствовал этим требованиям, не было, а доступные имели низкую чувствительность и CV, составлявший 20–35%.

Высокочувствительные тропонины: новые возможности

Главнейшая из причин, приведших к третьему универсальному определению ИМ – это разработка высокочувствительного измерения тропонинов, которая решила проблему 99-й процентиля, что, как это обычно бывает, создало проблемы новые и совершенно неожиданные. "Тропонин-отрицательных" не стало, средние нормальные уровни hs-cTn, как оказалось, составляют 2–5 нг/л, уровни 99-й процентиля 14–20 нг/л в зависимости от конкретного высокочувствительного теста.

Высокочувствительное определение тропонинов базируется на моноклональных антителах, узнающих различные эпитопы. Таких эпитопов может быть весьма много. Различные производители hs-cTn тестов, чтобы повысить их чувствительность, включают в тест все большее количество различных антител. В итоге тесты различных производителей имеют: а) разные показатели чувствительности, б) разные значения 99-й процентиля, в) разные значения диагностических уровней. *"Сравнение абсолютных концентраций тропонинов, полученных с помощью тестов различных производителей, невозможно"* [8].

В данный момент высокочувствительные cTn тесты классифицируются согласно степени их чувствительности, т.е. согласно проценту лиц нормальной популяции, у которых cTn определяется в концентрациях ниже верхнего нормального уровня (< 99 -й процентиля). Уровень 1 (или "современный") определяет тропонин менее чем у 50% здоровых лиц; уровень 2 (первое поколение hs-тестов) определяет наличие циркулирующего тропонина у 50–75% лиц; уровень 3 (второе поколение) определяет тропонины у 75–95% лиц

и уровень 4 (третье поколение hs-тестов) – у 95% лиц здоровой популяции [8].

Затем, вместо четкого пограничного уровня, который был бы характерен для ИМ, обнаружилась плавная шкала повышенных значений тропонинов, отражающая сначала субклиническую патологию миокарда, связанную с его структурными (не ишемическими!) повреждениями, затем – со стабильными заболеваниями коронарных артерий, затем с нестабильной стенокардией, а затем с ИМ Б ST.

Оказалось, что существует большое количество различных патологий, не связанных с миокардиальной ишемией, но связанных с повышенными уровнями hs-cTn. При этом повышенный hs-cTn, по какой бы причине он бы не был повышен, все равно предиктор неблагоприятных исходов (ОКС, ИМ, летальность) [9–13].

Как же пользоваться этими высокочувствительными тестами? Не слишком ли они сложны для интерпретации? Первая согласованная рекомендация по высокочувствительному измерению тропонинов была предложена экспертами Европейского кардиологического общества (Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care) в 2010 г. [14]. После этого во многих европейских кардиологических центрах высокочувствительное измерение тропонинов (параллельно с измерением "обычных") стало проводиться в рамках рутинной клинической практики [15].

Это привело к двум важнейшим результатам. Во-первых, высокочувствительные тесты выявляют большее количество случаев ИМ Б ST, чем "обычные", в итоге значительное количество пациентов, у которых обычные тесты диагностировали нестабильную стенокардию, с помощью высокочувствительных диагностируются как имеющие ИМ Б ST. При этом такая диагностика является ранней (в течение первых 3–6 ч), и при применении адекватных мероприятий приводит к значительному снижению количества неблагоприятных исходов по сравнению с теми, которые имели место у пациентов, у которых были измерены обычные тропонины. Во-вторых, для диагностики ИМ с помощью высокочувствительных тропонинов следует принимать во внимание не только абсолютные значения их концентрации, но параллельно с помощью серийных измерений определять динамику их изменения (дельту) [16, 17].

Многочисленные исследования показали, что в здоровой популяции до 2% лиц имеют значения hs-cTn > 99-й перцентили. Впоследствии у таких лиц обнаруживаются или стабильные заболевания коронарных артерий, или сердечная недостаточность, а также почечная недостаточность, гипертрофия левого желудочка или комбинации этих патологий, в целом, не связанных с ишемическим высвобождением тропонинов в циркуляцию [18–21].

Повышение $hs\text{-}cTn > 99$ -й процентиля характерно для пациентов со структурными заболеваниями миокарда, включая *стабильные заболевания коронарных артерий* [22]. При *стабильной сердечной недостаточности* медианная концентрация $hs\text{-}cTnT$ составляет 12 нг/л, что очень близко к значению 99-й процентиля (14 нг/л) [23]. При подозреваемой *стабильной стенокардии* уровни > 99 -й процентиля обнаруживается у 37% пациентов, имеющих бляшки в коронарных артериях [22, 24]. Оказалось, что высокочувствительные тропонины повышены как у нормотензивных [25], так и у гипертензивных пациентов с острой эмболией легочной артерии [26].

Третье универсальное определение ИМ

Этот документ разработан Европейским обществом кардиологии (European Society of Cardiology), Американским колледжем кардиологии (American College of Cardiology), Американской ассоциацией сердца (American Heart Association) и Всемирной федерацией сердца (World Heart Federation) [27]. Принципиально, что текущее универсальное определение ИМ направлено не столько на установление конкретных пограничных уровней тропонинов для диагностики ИМ, сколько на наиболее раннее выявление *повреждений* миокарда, происходящих при ишемических симптомах.

В центре нового определения ИМ – ***"выявление повышения и/или снижения значений концентрации кардиомаркера (предпочтительно кардиального тропонина (сTn)), по крайней мере, на одно значение, превышающее уровень, соответствующий 99-й процентилю, то есть, верхнему референтному значению"***. В дополнение должен быть, по крайней мере, один из пяти признаков, подтверждающих диагноз ИМ.

1. Симптомы ишемии.
2. Новое (или предположительно новое) значительное изменение сегмента ST и зубца T или блокада левой ножки пучка Гиса.
3. Появление патологического зубца Q.
4. Дополнительная утрата жизнеспособного миокарда или региональное нарушение подвижности миокарда, доказанные путем визуализации (имаджинга).
5. Обнаружение внутрикоронарного тромба при ангиографии или при аутопсии.

Новое по сравнению с предыдущим определением ИМ – это включение в признаки, подтверждающие ИМ, наличия внутрикоронарного тромба. Также новым является дифференциальное определение реинфаркта и повторного ИМ.

Реинфаркт – ОИМ, произошедший в течение 28 дней после ИМ или после повторного ИМ. Для таких пациентов не рекомендуется измерение КК МБ, но рекомендуется серийное измерение сТн, при этом повышение сТн $\geq 20\%$ подтверждает диагноз реинфаркта.

Повторный ИМ – это появление признаков ИМ после 28 дней, прошедших после первого ИМ. Такая дифференциация реинфаркта и повторного ИМ существенна для обработки результатов проспективных исследований, устанавливающих риски различных неблагоприятных исходов [27].

ИМ, связанный с ЧКВ (тип 4a), диагностируется:

- у пациентов с нормальным исходным сТн при уровнях сТн, превышающих в течение 48 ч после процедуры значение 99-й перцентили в 5 раз ($> 5 \times 99$ -я перцентиль);
- у пациентов с исходно повышенным сТн (стабильным или снижающимся) диагностируется как повышение исходного сТн $> 20\%$ (данный диагностический критерий весьма важен, учитывая, что у 6% пациентов со стабильными заболеваниями коронарных артерий исходные (перед ЧКВ) уровни сТн повышены, что прогнозирует повышение риска ишемических осложнений);

при наличии, по крайней мере, одного из следующих признаков:

- симптомов миокардиальной ишемии,
- новых ишемических изменений на ЭКГ,
- результатов ангиографии, указывающих на осложнения, связанные с чрескожной процедурой,
- дополнительной утраты жизнеспособного миокарда или регионального нарушения подвижности миокарда, доказанного путем визуализации (имаджинга) [27].

Напомним, что второе универсальное определение определяло ИМ, связанный с ЧКВ, как " $> 3 \times 99$ -я перцентиль сТн" [6]. Как показали специальные исследования, при диагностическом уровне для ИМ, связанного с ЧКВ, составлявшем " $> 3 \times 99$ -я перцентиль" более 15% пациентов, перенесших ЧКВ, имели связанный с ним ИМ [28–30].

ИМ, связанный с тромбозом стента (тип 4b) диагностируется:

- с помощью коронарной ангиографии или аутопсии,
- при наличии миокардиальной ишемии и
- при повышении сТн, по крайней мере, на одно значение 99-й перцентили " $> 2 \times 99$ -я перцентиль".

ИМ, связанный с рестенозом после ЧКВ (тип 4с) диагностируется при наличии:

- $\geq 50\%$ стенозов, определяемых с помощью коронарной ангиографии или
- как комплексное повреждение, сопровождающееся повышением и/или снижением значений сТн > 99 -й процентиля,

при отсутствии других обструктивных стабильных заболеваний коронарных артерий большой тяжести либо:

- после удачного раскрытия стента,
- в результате устранения стеноза коронарной артерии баллонной ангиопластикой ($< 50\%$).

Согласно специальным исследованиям рестеноз, развивающийся после ЧКВ, связан с будущим ИМ у 10% соответствующих пациентов [31].

ИМ, связанный с АКШ (тип 5) у пациентов с нормальным исходным сТн диагностируется как:

- повышение в течение 48 ч после операции уровня сТн, превышающего уровень 99-й процентиля в **10** раз ($> 10 \times 99$ -й процентиля).

вместе с наличием, по крайней мере, одного нижеследующих дополнительных критериев:

- появлением патологического зубца Q или блокады левой ножки пучка Гиса,
- ангиографически подтвержденной окклюзии нового шунта или нативной коронарной артерии,
- утрату жизнеспособного миокарда или региональным нарушением подвижности миокарда, доказанных путем визуализации (имаджинга).

Напомним, что второе универсальное определение определяло ИМ, связанный с АКШ как " $> 5 \times 99$ -я перцентиль сТн" [6].

Другие кардиомаркеры. В случаях, когда измерение сТн недоступно, рекомендуется измерение массы КК МБ. Другие кардиомаркеры (общая КК, активность КК МБ, ЛДГ, АСТ и др.) для диагностики ИМ применяться не должны, и имеют в настоящее время только историческое значение (миоглобин в новом определении ИМ не упоминается – прим. авт.).

Пограничные уровни для диагностики ИМ: чем ниже – тем лучше?

Итак, в качестве пограничных для диагностики ИМ рекомендуются: "2×99-я百分иль", для ИМ, связанного с ЧКВ – "5×99-я百分иль" и для ИМ, связанного с АКШ – "10×99-я百分иль". Являются ли эти значения оптимальными, в особенности для ИМ? Рассмотрим в этой связи результаты двух проспективных исследований, направленных на выяснение клинических последствий снижения пограничных уровней сТнI.

В первой фазе специального исследования [32] за период с 1.02.2008 г. по 31.07.2008 г. наблюдались 1038 пациентов, поступивших с признаками ОКС. Измерялись сТнI (тест Abbott Architect, 99-я百分иль – 0,012 нг/мл, CV = 20,8%). Пограничным уровнем для миокардиального некроза считали > 0,20 нг/мл.

Во второй фазе, с 1.02.2009 г. по 31.07.2009 г. пограничный уровень снизили в 4 раза – > 0,05 нг/мл, CV = 7,2%. Согласно исходным уровням hs-сТнI (нг/мл) все пациенты были разделены на три группы: 1) <0,05, 2) 0,05–0,19 и 3) ≥ 0,20 нг/мл. В течение одного года фиксировались неблагоприятные исходы: повторные ИМ и кардиоваскулярная смерть.

В первой фазе исследования (пограничный уровень – 0,2 нг/мл) неблагоприятные исходы были зафиксированы: 1) у 7% пациентов с сТнI < 0,05; 2) у **39%** пациентов с сТнI от 0,05 до 0,19 (а это были уровни ниже пограничного); 3) у 24% пациентов с сТнI > 0,20 нг/мл.

Во второй фазе (пограничный уровень – 0,05 нг/мл) неблагоприятные исходы были зафиксированы: 1) у 5% пациентов с hs-сТнI < 0,05; 2) у **21%** пациентов с hs-сТнI от 0,05 – 0,19, 3) у 24% пациентов с hs-сТнI > 0,20. Наибольший положительный клинический эффект, выразившийся в снижении неблагоприятных исходов с 39% до 21%, понижение пограничного уровня hs-сТнI, имело для пациентов с уровнями сТнI, которые ранее считались ниже пограничных. Это привело к снижению количества повторных ИМ в 2,6 раза и смертности в 1,9 раза (наблюдение 1 год) [32].

В следующем исследовании [33] пограничным для ИМ считали уровень > 0,05 нг/л. Пациенты с уровнями < 0,050 и > 0,012 нг/мл полагались не имеющими ИМ. Наблюдались 2092 пациентов, имевших при поступлении с признаками ОКС следующие уровни hs-сТнI (нг/мл): < 0,012 – 988 пациентов (47%); 0,012–0,049 – 352 (17%); > 0,050 – 752 (36%). В течение одного года риск неблагоприятных исходов составлял: у пациентов с hs-сТнI < 99-й百分или (< 0,012) – 3%, при > 0,012–0,049 (уровень ниже нового пограничного) – 13%. Отношение рисков неблагоприятных исходов для пациентов с hs-сТнI < 99-й百分или и у пациентов с hs-сТнI > 99-й百分или и < 0,05 составило 4,7. В целом, "снижение диагности-

ческого уровня до 99-й перцентили повышает количество выявленных пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов и повышает количество диагностируемых ИМ на 47%" [33]. Экономические и возможные социальные проблемы, связанные со снижением пограничного уровня тропонинов до значений $> 1 \times 99$ -я перцентиль" широко обсуждаются [34].

**Серийные измерения: сколько, как часто,
какая дельта лучше – абсолютная или относительная?**

Как уже говорилось, плата за высокую чувствительность – снижение специфичности, повышение hs-cTn может быть связано со структурными повреждениями миокарда, связанными, в свою очередь, с большим количеством различных, не ишемических причин. Ключ к повышению специфичности hs-cTn – серийные измерения при наличии симптомов, указывающих на ОКС. Если повышенный при первом измерении уровень hs-cTn вызван стабильными заболеваниями коронарных артерий, хронической сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией и другими неишемическими причинами, то при серийных измерениях уровни hs-cTn повышаться не должны.

При серийных измерениях повышение уровня hs-cTn (> 99 -й перцентили) четко указывают на ИМ Б ST [9–13]. Так, при исходной концентрации hs-cTnT ниже или около 99-й перцентили (12 нг/л) повышение hs-cTnT через 2 ч, по крайней мере, на $>50\%$ или на >7 нг/л характерно для развития ОИМ и оптимизирует точность диагноза [35]. В другом исследовании при применении hs-cTnT (Roche) (99-я перцентиль – 14 нг/л) при двух измерениях в течение первых 6 ч абсолютная дельта (9,2 нг/л) для диагностики ИМ Б ST имела лучшие характеристики, чем дельта относительная (повышение $\geq 20\%$) [36]. Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества по терапии ОКС без элевации ST сегмента, измерения hs-cTn должны проводиться при поступлении и через 3 ч после него [37]. Действительно, исследования показали, что пациенты с ОИМ могут быть надежно выявлены в течение 3 ч после поступления и при этом почти со 100%-й чувствительностью и со 100%-м отрицательным предиктивным значением. По мнению авторов это указывает на то, что время, необходимое для исключения ОИМ, может быть существенно снижено [38–40]. Однако отдельные исследования показали, что при применении hs-cTn теста, по крайней мере, у некоторых пациентов для постановки четкого диагноза необходимо измерение как при поступлении, так и через 3 ч и через 6 ч после него [41].

Недавно опубликованные алгоритмы позволяют существенно сократить время, необходимое для надежной диагностики ИМ. Так, тест третьего поколения hs-cTnI Singulex Erenna (нижний предел определения – 0,1 нг/л, при 0,8 нг/л – CV < 10%, 99-я百分иль – 8,0 нг/л) определяет cTnI у 95% лиц нормальной популяции. Исключение ОИМ: исходный cTnI >8,0 нг/л, относительная дельта за 90 мин > 30%. Чувствительность – 100%, специфичность – 94,5%. По сравнению со стандартным cTnI Dimension RxL, Siemens (99-я百分иль – 70 нг/л, нижний предел определения – 40 нг/л, пограничный уровень для ОИМ – 140 нг/л) тесты hs-cTnI Singulex с дельтой + 30% за 90 мин выявляют в 3 раза больше случаев ОИМ [42].

Тест на hs-cTnT Roche, 99-я百分иль – 14 нг/л. Алгоритм подтверждения ОИМ: исходный hs-cTnT > 52 нг/л, абсолютная дельта за первый час ≥ 5 нг/л, специфичность – 94%, положительное предиктивное значение – 76%. Алгоритм исключения ОИМ: исходный hs-cTnT < 12 нг/л, абсолютная дельта за первый час < 3 нг/л, чувствительность 100%, отрицательное предиктивное значение – 100%. Для пациентов, которые за 1 ч четко не диагностируются, нужны дополнительные измерения [43].

В третьем определении ИМ рекомендаций, касающихся алгоритмов серийных определений hs-cTn, нет. Тем не менее, группа экспертов, принимавших участие в подготовке третьего универсального определения ИМ (Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care), в отдельной статье рекомендует алгоритм, включающий измерение относительных значений дельты при поступлении и через 3 ч, а в случае неясной картины, по решению врача – через 6 ч (см. рис. 2.1) [44].

Отметим, что производители высокочувствительных тропониновых тестов рекомендуют собственные алгоритмы серийных измерений, предназначенные для конкретных hs-cTn тестов.

Итак, новое, уже третье, универсальное определение ИМ [27] устанавливает, что:

– предпочтительными маркерами для диагностики ИМ являются cTnT или cTnI;

– значения концентраций cTn должны выражаться в нг/л или пг/мл;

– повышенная концентрация cTn – это уровень, превышающий таковой на одно значение, превышающее уровень 99-й百分или;

– конкретные значения концентрации тропонина, соответствующие 99-й百分или, установленные производителем, включая таковые для многих высокочувствительных тестов, могут быть найдены в инструкциях к тестам или в недавних публикациях;

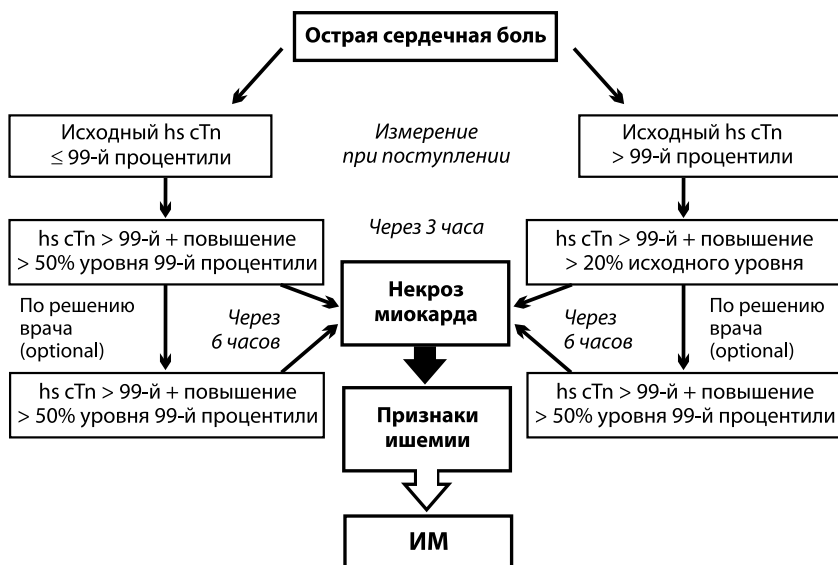


Рис. 2.1. Алгоритм серийных измерений высокочувствительного hs-cTn для диагностики ИМ [44]

- повышение или снижение концентрации тропонинов по отношению к уровню 99-й процентиля существенно для диагноза ОИМ;

- дискриминирующее значение 99-й процентиля, необходимое для принятия решения о постановке или исключения диагноза ИМ, должно быть определено в каждой лаборатории для каждого специфического теста (с соответствующим контролем качества);

- количественные критерии повышения cTn зависят от конкретного теста и могут быть установлены на основании профиля точности каждого индивидуального теста, включая hs-cTn тесты;

- оптимальное значение CV при 99-й процентилях – 10%;

- использование тестов, не имеющих при 99-й процентилях CV 10%, делает определение значимых изменений более трудным (поздним), но не приводит к ложноположительным результатам;

- тесты с CV 20% при 99-й процентилях использоваться не должны;

- ИМ, развившийся у пациентов с нормальным исходным cTn при чрескожном коронарном вмешательстве, диагностируется как *пятикратное* превышение уровня, соответствующего 99-й процентилю верхнего референтного уровня или как повышение > 20%, если исходные значения cTn были повышены;

– ИМ, развившийся при аортокоронарном шунтировании у пациентов с нормальным исходным сТп, диагностируется как десятикратное повышение уровня 99-й перцентили верхнего референтного уровня" [27].

В целом, принятие нового, уже третьего международного и универсального определения ИМ, основывающегося на высокочувствительных тропонинах, еще раз подтверждает, что кардиология и кардиохирургия вступают в новый этап, базирующийся на доказательной медицине и направленный на раннее выявление развивающихся повреждений миокарда.

Литература

1. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature // *Circulation*. 1979; 59: 607–609.

2. Wu A.H., Apple F.S., Gibler W.B. et al. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases // *Clin. Chem*. 1999, Jul.; 45(7): 1104–1121.

3. Morrow D.A., Rifai N., Tanasijevic M.J. et al. Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndromes: a Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B Substudy // *Clin. Chem*. 2000, Apr.; 46(4): 453–460.

4. Apple F.S., Jesse R.L., Newby L.K. et al. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes // *Clin. Chem*. 2007; 53(4): 547–551.

5. Alpert J.S., Thygesen K., Antman E., Bassand J.P. et al. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2000; 36: 959–969.

6. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. et al. Universal definition of myocardial infarction. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction // *Circulation*. 2007; 27. 116(22): 2634–2653.

7. <http://ohsonline.com/articles/2012/08/28/task-force-updates-myocardial-infarction-definition.aspx>

8. Apple F.S. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard // *Clin. Chem*. 2009; 55: 1303–1306.

9. Вельков В.В. Революция в кардиологии; высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: "тропонин-отрицательных больше нет" // Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал. 2011. № 4 (40). С. 24–43.

10. Вельков В.В. Высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: тест, который спасает жизни // Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал. 2012. № 1 (41). С. 47–52.

11. Collinson P.O. Sensitive troponin assays // *J. Clin. Pathol*. 2011. 64(10): 845–849.

12. Jaffe A.S. Troponin – past, present, and future // *Curr. Probl. Cardiol*. 2012; 37(6): 209–228.

13. Lippi G., Montagnana M., Aloe R., Cervellin G. Highly sensitive troponin immunoassays: navigating between the scylla and charybdis // *Adv. Clin. Chem.* 2012; 58: 1–29.
14. Thygesen K., Mair J., Katus H. et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care // *Eur. Heart. J.* 2010; 31: 2197–2204.
15. Saenger A.K., Beyrau R., Braun S. et al. Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay // *Clin. Chim. Acta.* 2011; 412: 748–754.
16. Keller T., Zeller T., Ojeda F. et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction // *JAMA.* 2011; 306: 2684–2693.
17. Bonaca M.P., Wiviott S.D., Braunwald E. et al. ACC/ AHA/ESC/WHF universal definition of myocardial infarction classification system and the risk of cardiovascular death: observations from the TRITONTIMI 38 trial // *Circulation.* 2012; 125: 577–583.
18. de Lemos J.A., Drazner M.H., Omland T. et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population // *JAMA.* 2010; 304: 2503–2512.
19. de Filippi C.R., de Lemos J.A., Christenson R.H. et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults // *JAMA.* 2010; 304: 2494–2502.
20. Saunders J.T., Mambi V., de Lemos J.A. et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary artery disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Circulation.* 2011; 123: 1367–1376.
21. White H.D. Pathobiology of troponin elevations // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 2406–2408.
22. Korosoglou G., Lehrke S., Mueller D. et al. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque // *Heart.* 2011; 97: 823–831.
23. Latini R., Masson S., Anand I.S. et al. Investigators. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure // *Circulation.* 2007; 116: 1242–1249.
24. Ndrepepa G., Braun S., Mehilli J. et al. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin // *Am. Heart. J.* 2011; 161: 68–75.
25. Lankeit M., Friesen D., Aschoff J. et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism // *Eur. Heart. J.* 2010; 31: 1836–1844.
26. Lippi G., Montagnana M., Aloe R., Cervellin G. High sensitive troponin immunoassays: navigating between the scylla and charybdis // *Adv. Clin. Chem.* 2012; 58: 1–29.
27. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction // *Circulation.* 2012; 126(16): 2020–235.
28. Testa L., Van Gaal W.J., Biondi Zoccai G.G. et al. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition // *QJM.* 2009; 102: 369–378.
29. Alcock R.F., Roy P., Adorini K. et al. Incidence and determinants of myocardial infarction following percutaneous coronary interventions according to the revised Joint Task Force definition of troponin T elevation // *Int. J. Cardiol.* 2010; 140: 66–72.
30. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions // *Circulation.* 2011; 124: e574–651.
31. Chen M.S., John J.M., Chew D.P., Lee D.S., Ellis S.G., Bhatt D.L. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity // *Am. Heart. J.* 2006; 151: 1260–1264.

32. Mills N.L., Churchhouse A.M., Lee K.K. et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome // JAMA. 2011; 305(12): 1210–1216.
33. Mills N.L., Lee K.K., McAllister D.A. et al. Implications of lowering threshold of plasma troponin concentration in diagnosis of myocardial infarction: cohort study // BMJ. 2012; 344: e1533.
34. Вельков В.В. Высокочувствительные кардиальные маркеры и реклассификация сердечно-сосудистых рисков: цена вопроса и цена ответа // Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал. 2012; 3(43): С. 40–55.
35. Reichlin T., Irfan A., Twerenbold R. et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction // Circulation. 2011; 124: 136–145.
36. Biener M., Mueller M., Vafaie M. et al. Diagnostic performance of rising, falling, or rising and falling kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in an unselected emergency department population // Eur. Heart. J. Acute. Cardiovasc. Care. 2013; 2(4): 314–322.
37. Bax J.J., Auricchio A., Baumgartner H. et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart. J. 2011; 32: 2999–3054.
38. Filusch A., Giannitsis E., Katus H.A. et al. High-sensitive troponin T: a novel biomarker for prognosis and disease severity in patients with pulmonary arterial hypertension // Clin. Sci. (Lond.). 2010; 119: 207–213.
39. Reiter M., Twerenbold R., Reichlin T. et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays // Eur. Heart. J. 2011; 32: 1379–1389.
40. Mueller M., Biener M., Vafaie M. et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome // Clin. Chem. 2012; 58: 209–218.
41. Hammarsten O., Fu M.L., Sigurjonsdottir R., Petzold M. et al. Troponin T percentiles from a random population sample, emergency room patients and patients with myocardial infarction // Clin. Chem. 2012; 58: 628–637.
42. Schreiber D.H., Agbo C., Wu A.H. Short-term (90 min) diagnostic performance for acute non-ST segment elevation myocardial infarction and 30-day prognostic evaluation of a novel third-generation high sensitivity troponin I assay // Clin. Biochem. 2012; 45(16–17): 1295–1301.
43. Reichlin T., Schindler C., Drexler B. et al. One-Hour Rule-out and Rule-in of Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin T // Arch. Intern. Med. 2012; 172(16): 1211–1218.
44. Thygesen K., Mair J., Giannitsis E. et al. How to Use High-Sensitivity Cardiac Troponins in Acute Cardiac Care // Eur. Heart. J. 2012; 33(18): 2252–2257.

ГЛАВА 3

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЕ ИНФАРКТЫ МИОКАРДА ПРИ НЕКАРДИАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ: ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ТРОПОНИНОВ

Инфаркты миокарда при некардиальной хирургии: как часто и как опасно

Согласно многочисленным исследованиям, именно периоперационные неблагоприятные коронарные события являются главной причиной морбидности и смертности после некардиальной хирургии [1, 2]. Ранние исследования, проведенные в относительно небольших когортах пациентов, перенесших плановую некардиальную хирургию, показали, что частота послеоперационных коронарных повреждений, связанных с повышением уровней кардиомаркеров, находится в диапазоне от 8 до 52% [3–16]. Летальность при таких неблагоприятных событиях составляла 4% в течение 60 послеоперационных дней [17], а вероятность ИМ в течение 7 послеоперационных дней была в 30 раз выше, чем у лиц, не перенесших хирургических операций [18]. Более того, у пациентов, имевших до оперативного вмешательства факторы сердечно-сосудистого риска и/или ишемическую болезнь сердца (ИБС), частота неблагоприятных исходов составляла от 4 до 16% [19, 20]. Проблема усугубляется еще и тем, что лица старше 60–70 лет составляют более 60% пациентов, которым назначают некардиальную хирургию. Оказалось, что от 10 до 20% таких пациентов обычно имеют послеоперационные кардиальные нарушения, которые выявляются повышением тропонинов [21].

Полагается, что при условии раннего обнаружения послеоперационных повреждений миокарда значительное количество таких пациентов смогут получить необходимую превентивную терапию. А так как фатальные и нефатальные коронарные события чаще всего происходят в течение первого года после операции, определение послеоперационных уровней тропонинов открывает терапевтическое окно для превентивной терапии [22]. Однако, несмотря на значительные усилия по разработке подходов для снижения неблагоприятных исходов после некардиальной хирургии [23, 24] коли-

чество послеоперационных инфарктов миокарда (ПОИМ) все еще остается высоким и их выявляемое количество зависит от используемых диагностических критериев ИМ [6]. Именно ПОИМ – осложнение наиболее часто после некардиальной хирургии, связанное с неблагоприятным прогнозом [25].

Диагностические критерии периоперационных инфарктов миокарда при некардиальной хирургии

Согласованных международных критериев ПОИМ при некардиальной хирургии пока нет. Тем не менее, полагается, что ПОИМ при некардиальной хирургии может определяться как ИМ, происходящий в течение трех дней после хирургии и имеющий признаки повреждения миокарда, полученные с помощью аутопсии или имеющий повышенные уровни кардиомаркеров при дополнительном наличии, по крайней мере, одного из следующих признаков, включающих ишемические симптомы, характерные изменения на ЭКГ, проведение интервенционистского коронарного вмешательства и характерные признаки ИМ, полученные с помощью имаджинга [25].

Надежность выявления ПОИМ связана с большими проблемами, так как пациенты могут находиться на терапии анальгетиками, опиоидными и седативными препаратами или на искусственной вентиляции легких, что может затруднять выявление характерных симптомов. В целом, только 35% пациентов, перенесших ПОИМ, действительно имеют манифестируемые ишемические симптомы [25].

Согласно критериям первого и второго всеобщего (универсального) определения ИМ в большой когорте пациентов, перенесших некардиальную хирургию, частота ПОИМ достигает 5% [6, 25, 26]. В целом, "молчащая" миокардиальная ишемия, выявляемая согласно повышению кардиомаркеров, имеет место у 10–20% пациентов, подвергаемых некардиальной хирургии [22, 27].

При этом ПОИМ часто происходят без классических ишемических симптомов и без характерных изменений на ЭКГ [28]. Несмотря на такое отсутствие клинических симптомов, наличие ПОИМ является прогностически значимым [25]. ПОИМ, выявленный поздно или не выявленный вообще, в сильной степени связан со смертностью [2, 25].

Опубликованные в 2009 г. правила предоперационной оценки кардиального риска и периоперационной терапии при некардиальной хирургии предусматривают использование в качестве кардиомаркеров стандартные, не высокочувствительные тесты на кардиальные тропонины [29], которые не выявляют значительное количество ИМ. Это приводит к тому, что большое количество пациентов, в действительности имеющих диагноз ИМ без элевации ST сег-

мента, неправомерно диагностируется как имеющие нестабильную стенокардию и поэтому не получают адекватной помощи [30, 31].

Действующее с 2012 г. новое, уже третье, всеобщее определение ИМ устанавливает, что в качестве кардиомаркера для выявления ИМ должно применяться высокочувствительное измерение циркулирующих уровней тропонинов, позволяющее с большой точностью определять их концентрацию даже у здоровых лиц [32].

Третье всеобщее определение ИМ устанавливает диагностические критерии ИМ 1-го типа и ИМ 2-го типа, а так же критерии ИМ, связанных с кардиохирургией (с чрескожным коронарным вмешательством и аорто-коронарным шунтированием), предусматривающие высокочувствительное измерение тропонинов и наличие симптомов ишемии, или изменений на ЭКГ, или повреждений миокарда, выявляемых с помощью имаджинга [32]. Однако, что касается диагностики ПОИМ, связанных с некардиальной хирургией, то подчеркивая большую важность и актуальность данной проблемы, третье всеобщее определение ИМ дает только общую рекомендацию: *при некардиальной хирургии "у пациентов, имеющих высокий риск, рекомендуется рутинный мониторинг кардиомаркеров перед обширным оперативным вмешательством и через 48–72 ч после него" [32].*

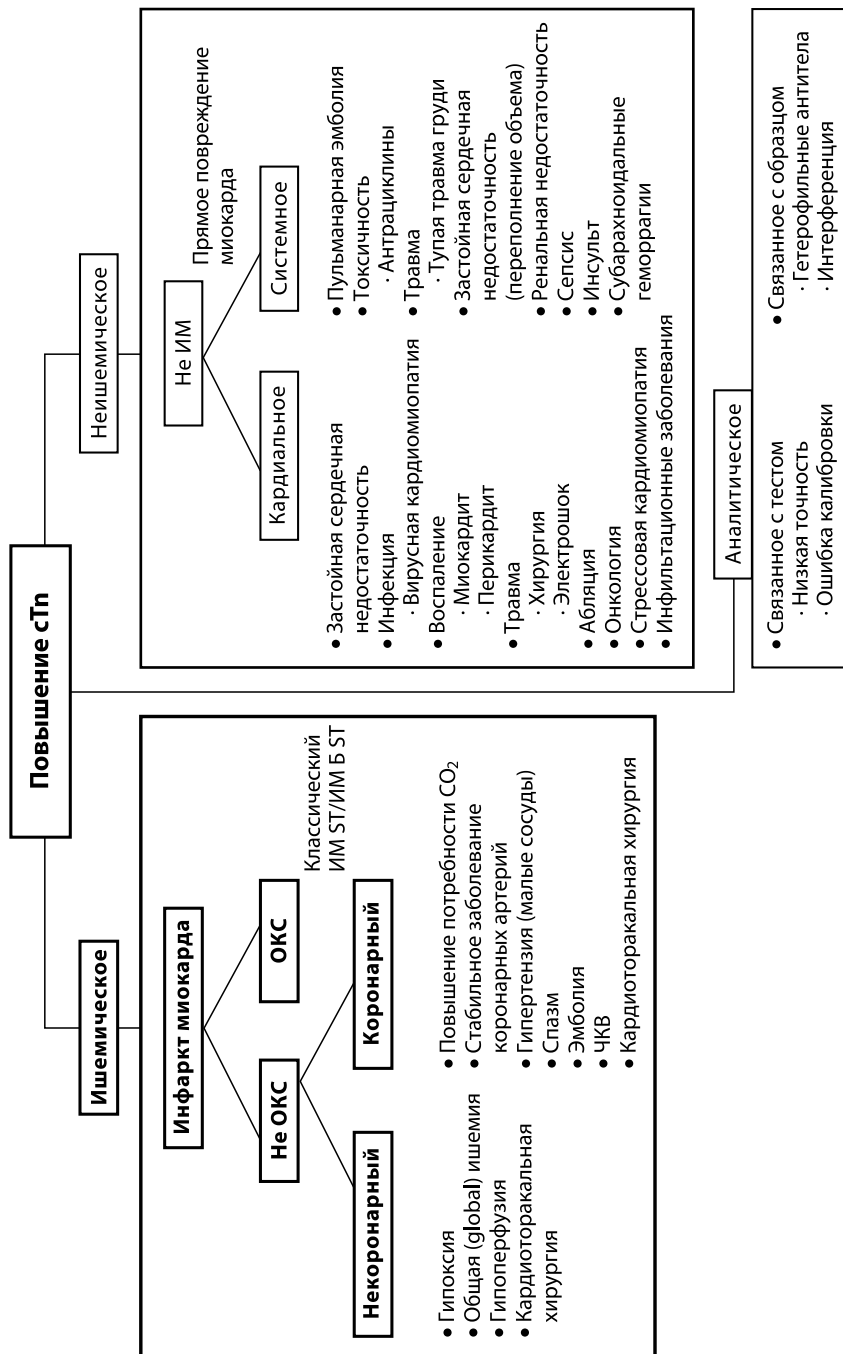
Ишемическое и неишемическое повышение тропонинов

Принято считать, что ишемическое повышение тропонинов связано с острым коронарным событием, при котором с течение нескольких часов возрастает тяжесть ишемии, вызываемой или образованием тромба (ИМ типа 1) или резким нарушением баланса поступления/потребления кислорода (ИМ типа 2) из-за вазоспазма или по другим причинам. Неишемическое (хроническое) повышение тропонинов может быть вызвано различными патологиями и полагается не связанным с ИМ [33] (рис. 3.1).

Каковы возможные механизмы развития периоперационных инфарктов миокарда? Какое повышение тропонинов, ишемическое или неишемическое имеет большее патофизиологическое и диагностическое значение?

Механизмы выхода тропонинов при ишемии

Транзиторная ишемия. Транзиторный выход тропонинов в циркуляцию наблюдается у здоровых лиц при интенсивных физических нагрузках, например, после марафонских забегов [34]. После финиша уровни hs-cTn возвращаются к норме через 72 ч [35]. Транзиторно повышаются тропонины и при стресс-тестах, проводимых



Неишемическое

Не ИМ

Прямое повреждение миокарда

Кардиальное

- Застойная сердечная недостаточность
- Инфекция
- Вирусная кардиомиопатия
- Воспаление
- Миокардит
- Перикардит
- Травма
- Хирургия
- Электрошок
- Абляция
- Онкология
- Стрессовая кардиомиопатия
- Инfiltrационные заболевания

Системное

- Пульманарная эмболия
- Токсичность
- Антрациклины
- Травма
- Тупая травма груди
- Застойная сердечная недостаточность (переполнение объема)
- Ренальная недостаточность
- Сепсис
- Инсульт
- Субархноидальные геморрагии

- Связанное с тестом
- Низкая точность
- Ошибка калибровки

- Связанное с образцом
- Гетерофильные антитела
- Интерференция

пациентам со стабильными заболеваниями коронарных артерий. При этом такое повышение прямым образом связано с тяжестью исходной ишемии, присутствующей у данного пациента [36].

Ишемическое повреждение миокарда. Считается, что повышенные уровни hs-cTnT у пациентов, поступающих с признаками ИМ, связаны с нарушением перфузии, выявляемой с помощью имаджинга, в частности, с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) и с помощью компьютерной томографической ангиографии (КТА) [37]. Недавно обнаружено, что "у пациентов с острой сердечной болью уровень hs-cTnT, измеренный в состоянии покоя, является предиктором нарушения миокардиальной перфузии и тяжести заболеваний коронарных артерий" [38].

О чем могут свидетельствовать предоперационные неишемически повышенные тропонины?

В целом, неишемическое повышение тропонинов встречается гораздо чаще, чем ишемическое. В относительно раннем исследовании было обнаружено, что среди 2944 пациентов, поступивших с признаками ИМ, только 23,8% лиц имели повышенный "стандартный cTnI". Из них только 20,4% пациентов имели ишемическое повышение тропонинов и были диагностированы как имеющие ИМ 1-го типа и 9,1% пациентов – как имеющие ИМ 2-го типа, а 65,8% пациентов с неишемически повышенными тропонинами не имели диагноза ИМ [39]. Затем было обнаружено, что среди пациентов, поступивших с загрудинной болью, только 15% имели hs-cTnT выше диагностического уровня для ИМ и только 2% из них действительно имели ишемически повышенный тропонин и диагноз ИМ [39].

Недавно было обнаружено, что среди 1181 пациентов, поступивших с острой сердечной болью, 48,4% имели некардиальные причины болевого синдрома. При этом всего 15% пациентов имели повышенные уровни hs-cTnT (>14 нг/л, 99-я перцентиль) и менее 50% всех случаев их повышения можно было объяснить известными кардиальными или некардиальными заболеваниями. С неишемически повышенным hs-cTnT оказались связанными (по мере убывания показателя корреляции): возраст, скорость клубочковой фильтрации, гипертензия и ХБП, предшествовавшая ИМ [40].

Повышенный hs-cTn и субклиническое "молчащее" повреждение миокарда. В специальном исследовании наблюдали 300 индивидов,

не имевших симптомов ССЗ. Цель – выявление "молчащих" повреждений миокарда (silent cardiac target organ damage) с помощью hs-cTnT, BNP и имаджинга. У 34% индивидов были выявлены миокардиальная ишемия, гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), систолическая дисфункция, диастолическая дисфункция, увеличение левого предсердия. Маркерами, которые выявляли эти патологии, являлись hs-cTnT и BNP. Наиболее часто выявляемыми были гипертрофия ЛЖ (29,7%), диастолическая дисфункция (21,3%), увеличение левого предсердия (15,3%), систолическая дисфункция (6,3%) и ишемия (6,3%) [41].

В другом исследовании у 98 пациентов со стабильным заболеванием коронарных артерий измеряли ультрачувствительный us-cTnI (Singulex Erenna System, нижний предел определения – 0,4 нг/л, 99-я процентиль – 10,1 нг/л). Средние уровни us-cTnI составляли 6,1 нг/л. У 15% пациентов уровни us-cTnI были повышены. Наиболее повышенными уровни us-cTnI были у 17,5% пациентов с молчащей ишемией, которые составляли $16,1 \pm 23,0$ против $5,1 \pm 7,9$ нг/л у лиц без ишемии. В целом, повышенные уровни us-cTnI были связаны с максимальной депрессией ST-сегмента и с общей тяжестью ишемии в течение 24 ч. Авторы заключили, что "концентрации тропонина выше пограничного уровня, рекомендованного для диагностики ИМ, обнаруживаются у одного из 6 пациентов со стабильными заболеваниями коронарных артерий и частично отражают обратимую молчащую ишемию" [42].

При неишемически повышенных тропонинах неблагоприятных исходов в два раза выше, чем при ишемически повышенных. Мета-анализ показал, что среди 21668 пациентов, при выписке имевших хронически повышенные уровни cTn, 12400 лиц (57,2%) имели патологии, не связанные с ОКС, среди которых наиболее распространенными были застойная сердечная недостаточность (1661 пациент) и хронические заболевания коронарных артерий (1648 пациентов). Через год после выписки смертность у пациентов с "не-ОКС повышенными" тропонинами составляла 22,8% и была *выше*, чем у пациентов с "ОКС повышенными тропонинами", отношение рисков – 1,39 [43]. В специальном исследовании 615 пациентов, в течение 1 года поступивших с сердечными приступами и имевших повышенный hs-cTnT, были разделены на две группы: группа "ОКС" ("тромботическое повышение тропонина") и "не-ОКС" (нетромботическое повышение cTnT). В группе "ОКС" было 53% пациентов, в группе "не-ОКС" – 41%, у 6% пациентов диагноз был неопределенный. При этом у "не-ОКС" пациентов смертность как внутрибольничная, так и в течение двух лет, была более чем в два раза выше, чем у пациентов с ОКС. Авторы сделали вывод, что среди госпитализированных пациентов "неспецифическое повышение тропони-

нов является распространенным и связанным с неблагоприятным прогнозом" [44].

В другом исследовании при наблюдении 3327 пациентов, поступивших в отделение неотложной кардиальной помощи госпиталя Гейдельбергского университета, выяснилось, что только 20% пациентов при поступлении имели уровни hs-cTnT > 99-й перцентили, среди них у 69% – повышенные hs-cTnT были неишемическими и не были связаны с ОКС. На рис. 3.2 – смертность от всех причин у пациентов с ОКС Б ST (А) и у пациентов, не имевших ОКС (Б) в зависимости от уровней hs-cTnT при поступлении. Таким образом, при одинаково повышенных уровнях hs-cTnT смертность у пациентов без ОКС была в два раза выше, чем у пациентов с ОКС Б ST [45].

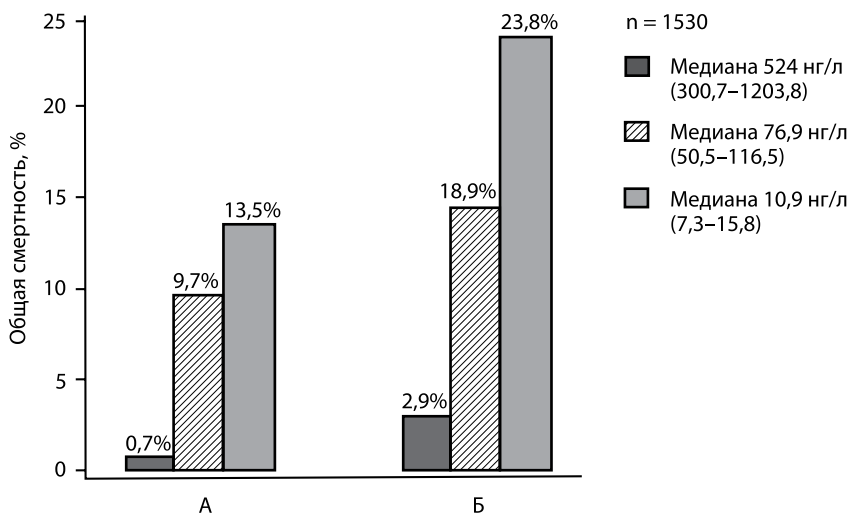


Рис. 3.2. Общая смертность 1530 пациентов, поступивших с подозрением на ИМ и имевших: А – ишемически повышенные тропонины (ОКС Б ST) и Б – неишемически повышенные тропонины (без ОКС). Указаны медианные уровни hs-cTnT при поступлении. Наблюдение – 6 мес. [45]

Таким образом, неишемически повышенные предоперационные уровни hs-cTn прямым образом могут быть связаны с повышенным риском неблагоприятных исходов.

Следующий вопрос: с какими патологиями могут быть связаны предоперационные неишемически повышенные уровни тропонинов?

Высококчувствительные тропонины и предоперационная сердечная недостаточность. Повышение hs-cTn, характерное для миокардиального некроза, наблюдается почти у всех пациентов с сер-

дечной недостаточностью (СН), особенно у лиц с острой декомпенсированной СН [46]. Мета-анализ 16 исследований показал, что у пациентов с хронической СН повышенные тропонины связаны с повышенным риском смертности, составлявшим 2,85 и с повышенным риском главных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, составлявшим 2,38 [47].

В целом, предоперационное измерение hs-сТн и натрийуретических пептидов (см. ниже) может быть полезным для оценки послеоперационных кардиальных рисков (см. ниже).

ТЭЛА. При проспективном наблюдении 156 нормотензивных пациентов с подтвержденной тромбоэмболией легочной артерии было обнаружено, что уровни hs-сТнТ у них были повышены, медианное значение 27,2 пг/мл. 100 пациентов (64%) имели hs-сТнТ ≥ 14 пг/мл. Неблагоприятные исходы в течение 30 дней более частыми были при повышенных значениях hs-сТнТ [48]. Аналогичные результаты были получены и при наблюдении 55 гипертензивных пациентов с установленной ТЭЛА. В течение наблюдения (12 мес.) уровни hs-сТнТ > 30 пг/мл были обнаружены у 27,3% [49].

hs-сТн: повышение при ренальной патологии. Полагается, что у пациентов со сниженными ренальными функциями (от умеренного снижения до диализа и терминальных стадий) повышение тропонина не связано со снижением ренального клиренса [50, 51], однако связано с риском неблагоприятных исходов [52]. Точный механизм повышения тропонинов при ХБП пока не ясен. Полагается, что повышенные при ХБП уровни тропонинов в большей степени вызваны сердечной недостаточностью (повышением массы ЛЖ, дисфункцией ЛЖ, повышенными уровнями NT-proBNP), нежели атеросклерозом, ишемией (или сниженным клиренсом) и связаны с высоким риском неблагоприятных исходов [53]. В целом, вероятность того, что у пациентов, назначаемых на некардиальную хирургию, будет иметь место неишемическое повышение hs-сТн может быть весьма значительной, особенно у пожилых индивидов и у пациентов с высокой коморбидностью.

Какова вероятность того, что неишемически повышенные предоперационные уровни тропонинов приведут к периоперационному инфаркту миокарда?

Патофизиология ПОИМ

Полагается, что к развитию ПОИМ могут приводить два различных механизма: нестабильность атеросклеротических бляшек, ведущая к их разрыву и тромбозу (по аналогии с ИМ 1-го типа) и нарушение баланса снабжения/потребления кислорода у пациен-

тов с хроническими заболеваниями коронарных артерий и со значительной тяжестью стеноза (по аналогии с ИМ типа 2) [2, 54–56].

ПОИМ, связанный с тромбозом. Факторы, которые в периоперационный период повышают риск развития ПОИМ, таковы [29, 56]:

- повышенные периоперационные уровни катехоламинов и кортизола, связанные с болевым синдромом, анемией и гипотермией, остаются высокими в течение нескольких дней после хирургии, что может приводить к коронарной вазоконстрикции и дестабилизации бляшки;

- тахикардия и гипертензия, часто имеющие место в периоперационный период, могут приводить к напряжению сосудистой стенки (increase vascular shear stress), что, в свою очередь, может приводить к разрыву уязвимой бляшки.

- в течение хирургии и после нее в циркуляцию выходят различные провоспалительные белки и факторы, способствующие дестабилизации бляшек; полагается, что эти периоперационные процессы могут приводить к разрыву уязвимых бляшек.

В дополнение к этому могут иметь место:

- повышение уровней прокоагулянтов (фибриногена и фактора фон Виллебранда);

- снижение уровней антикоагулянтов (протеин С, антитромбин III и альфа-2- микроглобулин);

- повышение агрегации тромбоцитов.

Более того, у пациентов с предшествовавшими заболеваниями коронарных артерий периоперационное повышение прокоагулянтной и антифибринолитической активностей может инициировать коронарный тромбоз и снижать скорость кровотока даже при отсутствии разрыва бляшек [29, 66].

Весьма показательны результаты недавнего наблюдения 120 пациентов, перенесших ОКС с ишемией и повышением тропонинов после некардиальной хирургии. Обнаружено, что согласно ангиографии у пациентов с послеоперационными ОКС доля коронарных повреждений, указывающих на разрывы бляшек, составляла 50%, была сходной с таковой у пациентов с спонтанными ОКС, но отличалась от коронарных повреждений при стабильных заболеваниях коронарных артерий. Авторы полагают, что "около 50% пациентов с ПОИМ имеют разрывы бляшек, характерные для ИМ типа 1" [57].

ПОИМ из-за нарушения баланса снабжения/потребности в кислороде. С другой стороны, у пациентов с обструктивными, но стабильными повреждениями коронарных артерий из-за нарушения баланса в снабжении/потреблении кислорода к ПОИМ могут приводить тахикардия, артериальная гипертензия, гипотензия (из-за кровотечений, гиповолемии или вазолидации), а также анемия и

гипоксемия [2]. Также могут повышать послеоперационный выход тропонинов ТЭЛА, недостаточность правого желудочка, синдром системного воспалительного ответа и сепсис [32].

Следует ли измерять предоперационные и послеоперационные уровни кардиомаркеров при некардиальной хирургии? Опыт применения невысококочувствительных тропонинов

Мета-анализ относительно ранних исследований, в которых наблюдались пациенты, подвергшиеся некардиальной хирургии, показал, что повышенные послеоперационные уровни КК-МБ и тропонинов связаны с повышением риска летальности в 6 раз в течение 1 года после операции. При этом только 14% пациентов с диагностированным ПОИМ имели загрудинную боль и только 53% пациентов имели клинические признаки ИМ [58]. Весьма существенно, что при этом большинство пациентов с повышенными послеоперационными уровнями кардиомаркеров имели неблагоприятные прогнозы безотносительно к тому, были ли у них: 1) характерная симптоматика ИМ, 2) типичные изменения на ЭКГ, 3) остаточное действие анестезии, анальгетиков, 4) интубация с седативными препаратами [27]. Другое исследование, в котором в течение 1 года наблюдались пациенты, перенесшие как плановую, так и неотложную ортопедическую хирургию, выявило от 33% до 53% пациентов, имевших повышенные тропонины, при этом послеоперационные миокардильные повреждения и риск летальности у так лиц в указанный период был повышен от 4 до 12 раз [59, 60].

В недавнем мета-анализе 14 исследований, в которых наблюдались 3318 пациентов, перенесших обширные хирургические вмешательства, зафиксировано 459 летальных случаев. Стандартные тропониновые тесты показали, что повышенные послеоперационные уровни тропонинов являются сильным и независимым от других факторов риска предиктором смертности в первый год после операции. При этом в 10 исследованиях было показано, что послеоперационное повышение тропонинов, связанное с повышением риска смертности в течение 1 года, составило 6,7 раз, в 4 исследованиях было показано, что послеоперационное повышение тропонинов повышало риск смертности в 1,8 раза в период более 12 месяцев [22].

В другом мета-анализе были проанализированы результаты 9 исследований, выполненных до декабря 2010 г. Повышенные послеоперационные уровни тропонинов были связаны с 30-дневной смертностью от всех причин с отношением рисков 5,03. Смертность среди пациентов, не имевших повышенных тропонинов, составля-

ла 2,3%, среди пациентов с повышенным сТн – 11,5%, а среди пациентов с ПОИМ – 21,6% [61].

Недавно были опубликованы результаты весьма масштабного мета-анализа. Наблюдался 51701 пациент, перенесший некардиальную хирургию в период 2003–2009 гг., включая пациентов, перенесших некардиальную трансплантацию. Показано, что послеоперационное повышение тропонинов имеет сильную связь с повышением риска смертности от всех причин, прямым образом зависящую от их концентрации. При этом *включение регулярного измерения тропонинов в протокол операций повышало вероятность обнаружения послеоперационных миокардиальных повреждений в 3 раза*. Однако у 18935 пациентов, имевших низкий предоперационный риск, послеоперационные уровни тропонина предиктивных характеристик не имели. Авторы полагают, что *"оптимальный протокол наблюдения пациентов, перенесших некардиальную хирургию, должен включать послеоперационные измерения тропонинов только у пациентов, имеющих умеренный и высокий предоперационный риск"* [62].

Отметим, что традиционно предоперационная стратификация кардиального риска у некардиохирургических пациентов базируется на так называемом пересмотренном индексе кардиального риска (Revised Cardiac Risk Index – RCRI). В нем учитываются и суммируются шесть равнозначных по своему клиническому значению показателей: 1) хирургическое вмешательство, связанное с высоким риском, 2) наличие и история ИБС, 3) застойная сердечная недостаточность, 4) цереброваскулярные заболевания, 5) наличие диабета, нуждающегося в терапии инсулином, 6) ренальная дисфункция [63]. Однако, как показано на практике, оценка послеоперационных рисков с помощью шкалы RCRI недооценивает риск сосудистых повреждений и смертности после некардиальной хирургии [64, 65].

Особого внимания заслуживает международное исследование Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION), которое проводилось с августа 2007 г. по январь 2011 г. в 190 центрах 29 стран [66]. Наблюдался 8531 пациент в возрасте старше 45 лет. Определяли риск 30-дневной смертности на основе значений 24 переменных клинических факторов, к которым добавляли значения измерений уровней сТнТ (тест четвертого поколения, нижний предел определения – 30 нг/л). Измерения проводили сразу после некардиальной хирургии через 6 и 12 ч и в течение первых 3-х дней.

В течение 30 послеоперационных дней у 5,0% пациентов был диагностирован ПОИМ. Большинство случаев ПОИМ (74,1%) происходили в течение 48 ч после хирургии, при этом 65,3% пациентов не имели ишемических симптомов. Среди пациентов, перенес-

ших ПОИМ, 30-дневная смертность составляла 11,6%, у пациентов без ПОИМ – 2,2%. *Весьма существенно, что у пациентов с ПОИМ и с ишемическими симптомами 30-дневная смертность составляла 9,7%, а у пациентов с ПОИМ и без ишемии – 12,5%.* В целом пациенты с ОИМ как симптоматические, так и асимптоматические, имели самый высокий риск 30-дневной смертности. Среди пациентов с ПОИМ 11,6% умерли в течение 30 дней, большинство из них (53%) – в течение 48 ч. При этом значительная часть пациентов с ПОИМ не получала сердечно-сосудистой терапии, которая могла бы быть эффективной для пациентов со спонтанными ИМ, не связанными с хирургией. В общем, 30-дневная смертность после некардиальной хирургии составила 1,9%. При этом 41,8% смертей были связаны исключительно с повышенным сТнТ [66].

Полагается, что именно пиковые послеоперационные значения сТнТ – сильный предиктор 30-дневной смертности. Абсолютная 30-дневная смертность при $TnT < 0,01$ нг/мл составляла 1%, при 0,02 – 4%, при 0,03–0,29 нг/мл – 9,3%; при $> 0,30$ нг/мл – 16,9%. Медианное время от пика сТнТ до смерти (при сТнТ 0,02 нг/мл) составляла 13,5 дней, при 0,03 нг/мл – 9 дней. Существенно, что у пациентов после некардиальной хирургии, не имевших ни симптомов ишемии, ни признаков ИМ, даже слегка повышенные уровни тропонинов были связаны с серьезным риском развития сердечно-сосудистых осложнений и летальности [76]. Из 24 клинических переменных 11 были независимыми предикторами 30-дневной смертности. Из них самым сильным предоперационным предиктором ПОИМ оказалось неотложное хирургическое вмешательство, отношение рисков при этом составило 4,62. Однако повышенные уровни сТнТ имели более высокое предиктивное значение по сравнению со всеми другими клиническими переменными [66].

Статистический анализ показал, что пиковые значения сТнТ, составлявшие по крайней мере 0,02 нг/мл, имели место у 11,6% пациентов, и по сравнению с референтной группой (пик сТнТ $\leq 0,01$ нг/мл) такие пациенты имели риск 30-дневной летальности, составлявший 2,41; пациенты с пиковыми значениями от 0,03 до 0,29 нг/мл имели риск ПОИМ – 5,00; а при от 0,30 нг/мл и выше – 10,48. Среднее время от пикового повышения тропонинов до летального исхода находилось в диапазоне от 1 до 2 недель, что потенциально позволяло проводить мероприятия, направленные на снижение риска неблагоприятного исхода. Авторы полагают, что *"рутинный мониторинг уровней тропонина после хирургии необходим для выявления большинства ПОИМ, которые свидетельствуют о плохом прогнозе вне зависимости от того, являются ли они симптоматическими или асимптоматическими"* [66].

Весьма показательным наблюдением является 141 пациент, перенесший неотложную хирургию после разрыва аневризмы брюшной аорты. При этом 55% пациентов имели повышенный cTnI, из них только 12% имели элевацию ST-сегмента на ЭКГ, 23% имели депрессию ST-сегмента и 61% не имели никаких изменений на ЭКГ. Среди пациентов с повышенным cTnI 45,5% пациентов имели: 1) заболевания коронарных артерий и более высокие показатели по шкале APACHE II – 24,9 против 21,4 у пациентов с нормальными cTnI, 2) более длительное пребывание в ОИТ – 8 (3–11) дней против 4 (2–9) дней и 3) более высокую внутрибольничную смертность – 40,3% против 14,1% [67].

В недавней редакционной статье, опубликованной в журнале *Anesthesiology* [68], отмечается, что "отсутствие симптомов ИМ у послеоперационных пациентов является главной проблемой и поднимает следующие важные вопросы:

- Должны ли уровни циркулирующих кардиальных маркеров определяться у асимптоматических послеоперационных пациентов?
- Если ответ "нет", то существует ли тогда какой-либо показатель риска пациента, определение которого должно назначаться?
- Какой уровень биомаркера является основанием для назначения лечебных мероприятий?
- Какие обследования или терапия должны назначаться, если уровни маркеров ненормальны?
- И, что еще более проблематично, что мы должны сказать пациенту и его семье о нормальном и ненормальном результате определения биомаркера?" [68].

Предоперационные неишемически повышенные высокочувствительные тропонины – предиктор неблагоприятных исходов

Весьма показательны результаты проспективного исследования, в котором у 608 пациентов определение hs-cTnT проводили до хирургии, сразу после нее и через 1, 2 и 3 дня [79]. Показано, что 98,5% пациентов имели измеряемые предоперационные уровни hs-cTnT, а 41% пациентов имели предоперационные уровни hs-cTnT >14 нг/мл (99-я процентиль). Повышенные по сравнению с предоперационными послеоперационные уровни hs-cTnT имели 82% лиц (медианное повышение дельта – hs-cTnT составляло +2,7 нг/л; межквартильный диапазон – 0,7–6,8 нг/л). В течение первых 3-х операционных дней было выявлено 2,5% пациентов, имевших ОИМ, с предоперационным hs-cTnT <14 нг/л и 8,6% пациентов с ОИМ, имевших предоперационный hs-cTnT >14 нг/л (отношение рисков – 3,67). В течение 3-х лет произошло 80 леталь-

ных случаев. При этом смертность при предоперационном уровне hs-cTnT < 14 нг/л составляла 11%, а при предоперационном > 14 нг/л – 25%, отношение рисков – 2,17. В целом результаты данного исследования показали, что при некардиальной хирургии повышенный предоперационный уровень hs-cTnT связан со значительным риском послеоперационных ИМ с повышенным риском смертности в долгосрочном масштабе (рис. 3.3) [69].

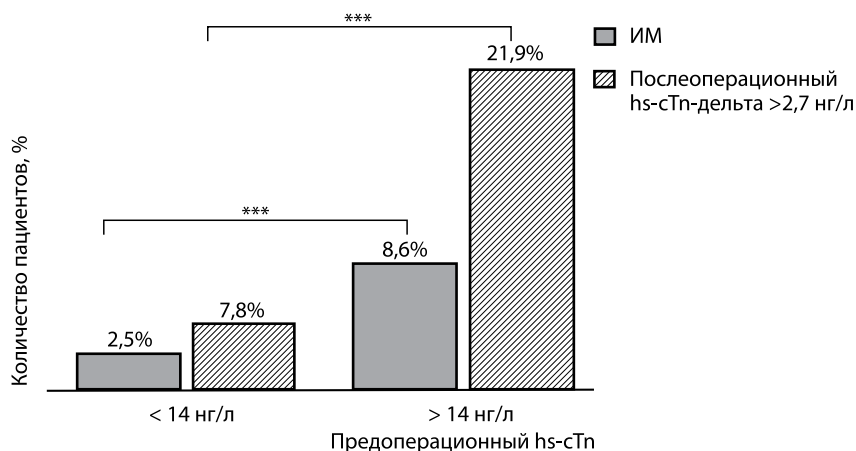


Рис. 3.3. Связь между пред- и послеоперационными уровнями hs-cTnT и их корреляция с послеоперационными ИМ [69]

Аналогичные результаты дало проспективное наблюдение 352 пациентов, имевших высокий риск, назначенных на плановую некардиальную хирургию и получавших превентивную антитромбоцитарную терапию. Предоперационные уровни hs-cTnT (> 14 нг/л, 99-я процентиль) были повышены у 31% пациентов и послеоперационный миокардиальный некроз (критерием которого было повышение послеоперационного уровня hs-cTnT $\geq$ 14 нг/л с последующим повышением на 50%) был выявлен у 22% пациентов. Среди 88 пациентов, у которых одновременно измерялись послеоперационные hs-cTnT и cTnT, высокочувствительный тропонин выявил 26% лиц с мионекрозом, а стандартный – 6%. Таким образом, hs-cTnT повышал количество выявленных случаев периперационного миокардиального некроза в 5 раз [70].

В проспективном наблюдении 979 пациентов, назначенных на хирургию, предоперационные уровни hs-cTnT также оказались связанными с неблагоприятными исходами (летальность, ОИМ, остановка сердца, восстановление сердечной деятельности и дыхания (cardio-pulmonary resuscitation), острая декомпенсированная сер-

дечная недостаточность) 2,6% пациентов умерли, 3,7% имели неблагоприятные исходы. При этом у умерших пациентов уровни hs-cTnT составляли 21 нг/л против 7 нг/л у выживших, а предоперационные уровни NT-proBNP – 576 пг/мл у умерших против 166 пг/мл у выживших. Пограничные предоперационные уровни для выявления пациентов с повышенным риском послеоперационных неблагоприятных исходов составляли: для hs-cTnT – 14 нг/л, для NT-proBNP – 300 пг/мл. Пациенты с повышенным hs-cTnT имели смертность 6,9% против 1,2% при низком hs-cTnT, при повышенном уровне NT-proBNP – 4,8% против 1,4% при низком уровне NT-proBNP. Как сильный и независимый предиктор неблагоприятных исходов hs-cTnT имел большую чувствительность и специфичность, чем NT-proBNP. Принципиально, что предоперационное измерение hs-cTnT значительно повышало прогностическую точность пересмотренного кардиального индекса [71].

Повышенные после операции уровни hs-cTn – предиктор неблагоприятных исходов

Весьма показательно наблюдение 3325 пациентов, назначенных на плановую или неотложную некардиальную хирургию, у которых измеряли пред- и послеоперационные уровни стандартного cTnT – тестом четвертого поколения (нижний предел определения 30 нг/л) и уровни высокочувствительного cTnT (99-я процентиль для здоровой популяции – 14 нг/л).

Предоперационные уровни. Показано, что у 21% пациентов предоперационный уровень hs-cTnT составлял 71 нг/л (99-я процентиль) и 33 нг/л (95-я процентиль). Для лиц старше 65 лет уровень 95-й процентили составлял 36 нг/л, для лиц моложе 65 лет – 25 нг/л. У женщин уровень 95-й процентили составлял 18 нг/л, у мужчин – 48 нг/л.

Послеоперационные уровни выше 14 нг/л были зафиксированы у 45% пациентов. Повышение hs-cTnT более чем на 85% по сравнению с предоперационным уровнем было найдено у 38% пациентов. Для сравнения, послеоперационные уровни cTnT были повышены у только у 9% пациентов.

Данное исследование показало, что у 20% пациентов, перенесших некардиальную хирургию, были значительно повышены предоперационные уровни hs-cTnT, а у 40% повысились послеоперационные уровни [72].

В другом исследовании при наблюдении 135 пациентов с обширными желудочно-кишечными операциями стандартный cTnI и hs-cTnI измеряли сразу после операции и через 8 и 24 ч. По срав-

нению со стандартным cTnI послеоперационные уровни hs-cTnI возрастали у большего количества пациентов и в более ранний послеоперационный период. При этом только повышение уровней hs-cTnI ≥ 99 й процентиля, а не стандартных тропонинов, было связано с повышением относительного риска смертности. Авторы полагают, что "hs-cTnI имеют преимущество при измерениях, направленных на оценку риска послеоперационных осложнений" [73].

Вот что показало одноцентровое наблюдение 1627 пациентов, перенесших некардиальную хирургию в 2011 г. Тропонин I измеряли с помощью теста 3-го поколения AccuTnI (99-я百分иль – 0,04 мкг/л) в течение первых трех послеоперационных дней. Уровни cTnI $> 0,06$ мкг/л считали связанными с миокардиальными повреждениями, и таких пациентов было обнаружено 19%. В течение 30 дней общая смертность составляла 3%. Относительный риск смерти при малом повышении cTnI (0,07–0,59 мкг/л) составлял 2,4, а при повышении уровней cTnI в 10–100 раз – 4,2. ИМ, согласно второму универсальному определению, был диагностирован у 10 пациентов (0,6%), из которых только 1 (0,06%) имел ИМ ST [74].

В целом, результаты этих исследований продемонстрировали, что *"протокол, предусматривающий рутинное измерение послеоперационных тропонинов, является краеугольным камнем для выявления послеоперационных миокардиальных нарушений. Назначение измерения тропонина только на основании клинических подозрений занижает количество выявляемых кардиальных повреждений в 3 раза"* [75].

Насколько полезным при некардиальной хирургии может оказаться многомаркерный подход для предоперационной оценки риска миокардиальных повреждений и для послеоперационной их диагностики?

Предоперационные и послеоперационные уровни BNP и NT-proBNP

В относительном раннем исследовании наблюдалось 204 пациента, которые перенесли обширные некардиальные операции. Неблагоприятными исходами считалось развитие острых коронарных повреждений (уровень cTnI $> 0,32$ нг/мл) или смерть в течение 3-х дней после операции. Как оказалось, предоперационные уровни BNP были повышены у пациентов с неблагоприятными исходами – 52,2 пг/мл против 22,2 пг/мл у пациентов без указанных исходов. При BNP > 40 пг/мл риск неблагоприятных исходов составлял 6,8. Особенно высокими предоперационные уровни BNP были у пациентов, у которых после операции имела место фибрилляция

предсердий или изменение ST/T-волны на ЭКГ и повышение сTnI > 0,32 нг/мл [76].

В другом исследовании при долгосрочном наблюдении 654 пациентов, перенесших обширные некардиальные операции, были зафиксированы 204 (16%) летальных исхода, при этом у 17 пациентов они последовали от сердечно-сосудистых причин. Пограничный предоперационный уровень BNP, предсказывавший неблагоприятные исходы, составлял – 35 пг/мл и был связан с повышением риска смерти в 3,5 раза и риска сердечно-сосудистой смерти в 6,9 раза. В общем, высокие предоперационные уровни BNP являются предикторами краткосрочных и долгосрочных неблагоприятных исходов после обширной некардиальной хирургии [77].

В дальнейшем при наблюдении 133 клинически стабильных пациентов с обширной некардиальной хирургией неблагоприятные исходы (госпитализация для миокардиальной ревакуляризации, ОКС, застойная сердечная недостаточность, общая смертность) фиксировались в течение 1 года. Как оказалось, у 14% пациентов имели место неблагоприятные исходы, включая 11% летальных случаев. При этом повышенные уровни $BNP \geq 50$ пг/мл были связаны с повышенным риском неблагоприятных исходов, составлявшим 6,5 *независимо* от послеоперационных уровней сTnI. Однако при повышенном предоперационном уровне BNP и послеоперационном сTnI ≥ 2 нг/мл риск неблагоприятных исходов составлял 25,2; при этом риск общей смертности составлял 18,7 [78].

В недавнем наблюдении 145 пациентов с плановой некардиальной хирургией уровни NT-proBNP измерялись до и после оперативного вмешательства. В течение 29 дней наблюдения у 17 (11,7%) пациентов имели место неблагоприятные исходы (14 нефатальных ИМ, 2 нефатальных остановки сердца, 4 кардиальные смерти). Оптимальные пограничные предоперационные и послеоперационные уровни NT-proBNP составили 917 и 2962 пг/мл, соответственно. При этом риск неблагоприятных исходов для предоперационного NT-proBNP составлял 4,2 [79].

Сходные результаты были получены и у 297 пациентов с неотложной некардиальной хирургией. В течение трех лет неблагоприятные исходы (нефатальные ИМ, острая сердечная недостаточность или смерть) были зафиксированы у 31% пациентов. При этом предоперационные уровни NT-proBNP ≥ 725 пг/мл связаны с риском неблагоприятных исходов, составлявшим 4,8, а послеоперационные при ≥ 1600 пг/мл – с риском 1,91. В целом, предоперационный NT-proBNP ≥ 1740 пг/мл повышал риск неблагоприятных исходов в 6,9 раза [80].

Мета-анализ 15 исследований, включавших наблюдение 4856 пациентов, перенесших некардиальную хирургию, показал, что пред-

операционный уровень BNP действительно сильно связан с краткосрочными (в течение 43-х дней) неблагоприятными исходами, с соотношением рисков – 19,77. При этом риск общей смертности составлял 9,28, а риск кардиальной смерти – 23,88.

Таким образом, именно *предоперационные* уровни BNP являются весьма сильными предикторами неблагоприятных исходов при некардиальной хирургии. В краткосрочном масштабе повышенный предоперационный BNP связан с повышением риска кардиальной смерти или нефатальных ИМ в 20 раз и в 10 раз с повышением смертности от всех причин. В долгосрочном масштабе высокий предоперационный уровень BNP также связан с неблагоприятными исходами с отношением рисков 17,70, при этом риск общей смертности составляет 4,77 [81].

Другой мета-анализ 9 исследований, включавших 3821 пациента, перенесших некардиальную хирургию, показал, что повышенные предоперационные уровни BNP или NT-proBNP имелись у 24,8% пациентов, при этом у 9,6% пациентов были неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы (кардиальная смерть, нефатальные ИМ, фибрилляция предсердий). В целом и этот мета-анализ показал, что именно высокие предоперационные уровни BNP и NT-proBNP – это очень сильный предиктор периоперационных сердечно-сосудистых событий, включавших 30-дневный риск кардиальной смерти, нефатальных ИМ, фибрилляции предсердий. Отношение рисков при этом составляет 44,2 [82].

Насколько полезным может быть совместное рутинное измерение пред- и послеоперационных уровней натрийуретических пептидов при некардиальной хирургии?

Мета-анализ результатов 18 исследований, включавших 2051 пациента, перенесших некардиальную хирургию, показал [83], что послеоперационные уровни BNP, составлявшие 245 пг/мл, предсказывали неблагоприятные исходы (общая смертность, нефатальные ИМ) в течение 30 дней со значением AUC ROC 0,71, а уровень NT-proBNP 718 пг/мл – со значением AUC ROC 0,80. Эти пограничные уровни независимо от других показателей предсказывали 30-дневную смертность или нефатальные ИМ с отношением рисков 4,5; общую смертность – с отношением рисков 4,2, кардиальную смертность – с отношением рисков 9,4 и сердечную недостаточность – с соотношением рисков 18,5.

Что касается неблагоприятных исходов в течение 180 дней, то повышенный послеоперационный уровень BNP предсказывал общую смертность или нефатальные ИМ с отношением рисков 3,3; общую смертность – с отношением рисков 2,2; кардиальную смертность – с отношением рисков 2,1 и сердечную недостаточность – с отношением рисков 3,5. При уровнях BNP от 0 до 250 пг/мл доля неблагоприят-

ных исходов составляла 6,6%; при 250–400 нг/мл – 15,7%, а выше 400 пг/мл – 29,5%. При послеоперационном NT-proBNP от 0 до 300 пг/мл неблагоприятные исходы составляли 1,8%, при 300–900 – 8,7%, более 900 пг/мл – 27%. Авторы утверждают: "уровни натрийуретических пептидов, повышенные после некардиальной хирургии, связаны с неблагоприятными кардиальными событиями" [83].

В другом исследовании в течение двух лет наблюдались 89 гериатрических пациентов, перенесших неотложную ортопедическую хирургию нижних конечностей [84]. Кардиальные осложнения включали ОИМ, застойную сердечную недостаточность, фибрилляцию предсердий, тяжелую аритмию (major arrhythmia) или смерть. Внутригоспитальные кардиальные осложнения зафиксированы у 25,8% лиц. Общая смертность составила: внутригоспитальная – 3,4%, в течение одного года – 23,6% и в течение двух лет – 30,3%. Медианные *предоперационные* уровни NT-proBNP у пациентов без внутригоспитальных кардиальных осложнений составили 387 против 1969 пг/мл у пациентов с указанными осложнениями (повышение в 5 раз), а послеоперационные – 676 против 7052 пг/мл (повышение в 10 раз). Оптимальный *предоперационный* пограничный уровень для выявления пациентов с высоким риском кардиальных осложнений составлял 842 пг/мл, а послеоперационный – 1401 пг/мл. *Предоперационный* уровень NT-pro-BNP ≥ 842 пг/мл был независимым предиктором внутригоспитальных кардиальных осложнений с отношением рисков 11,6. Пациенты с *предоперационным* NT-pro-BNP ≥ 842 пг/мл или с послеоперационным NT-pro-BNP ≥ 1401 нг/мл имели значительно сниженную выживаемость. В целом, повышенные *пред-* и послеоперационные уровни NT-proBNP у пожилых пациентов, перенесших неотложную некардиальную хирургию, являются независимыми предикторами внутригоспитальных коронарных событий и летальности в течение одного и двух лет [84].

Недавний мета-анализ результатов 18 исследований, включавших наблюдение 2179 пациентов, перенесших некардиальную хирургию, показал, что добавление к *предоперационному* измерению BNP и NT-proBNP их послеоперационного определения на 20% улучшает стратификацию 30-дневного риска и на 11% 180-дневного риска неблагоприятных исходов у пациентов. Авторы полагают, "что дополнительное послеоперационное измерение уровней натрийуретических пептидов у пациентов, перенесших некардиальную хирургию, повышает эффективность стратификации пациентов согласно риску 30- и 180-дневных неблагоприятных исходов, включающих летальность или нефатальные ИМ" [85].

Проблемы терапии при периперационном повышении тропонинов

Как указывалось, при хирургии активируется большое количество различных тромбогенных факторов и факторов, дестабилизирующих бляшки. Полагается, что периперационное повышение тропонинов может быть результатом разрыва бляшки, сопровождающегося дистальной эмболизацией или тромбоза малых коронарных артерий. В данный момент согласованных рекомендаций по снижению послеоперационных уровней тропонинов для понижения риска осложнений, с этим связанных, нет. Однако уже проводятся клинические испытания эффективности дабигатрана (dabigatran) и омепразола (omeprazole), которые, как полагается, могут предотвратить смертность и сердечно-сосудистые осложнения у пациентов, перенесших некардиальную хирургию [86].

На данный момент рекомендуется, чтобы пациенты с молчащим (бессимптомным) послеоперационным повышением тропонинов, прежде всего, были проконсультированы кардиологом [74]. При этом подчеркивается, что при отсутствии ишемических симптомов или характерных изменений на ЭКГ, отличить разрыв бляшки от предшествовавшей обструкции коронарных сосудов и от других причин, ведущих к повышению тропонинов, весьма затруднительно [74].

Хотя коронарная ангиография и является золотым стандартом для диагностики коронарных заболеваний, это не самый подходящий метод для его применения в ранний послеоперационный период. Поэтому в таких ситуациях для пациентов с бессимптомными повышениями тропонинов рекомендуется применение менее инвазивных подходов, таких, как коронарная компьютерная томография или МРТ. С помощью компьютерной томографии могут быть диагностированы заболевания коронарных артерий, ТЭЛА и другие торакальные аномалии. МРТ может быть полезной для выявления дисфункции левого желудочка, патологии клапанов или кардиомиопатии Такоцубо [74]. При этом локализация небольших повреждений миокарда с помощью МРТ с отсроченным контрастированием может быть полезной для понимания механизмов, связанных с выходом тропонинов в циркуляцию. А малоинвазивный метод ЭхоКГ может оказаться бесполезным из-за ожидаемого низкого качества изображений в раннем послеоперационном периоде, что сделает невозможным выявление локальных нарушений движения сердечной стенки [74].

В целом, регулярное кардиологическое наблюдение после выписки пациентов с необъясненным повышением тропонинов является обязательным. При этом может быть рекомендовано проведе-

ние стресс-тестов. В течение нескольких недель после проведения нагрузки на пациента для выявления миокардиальной ишемии может быть полезным проведение фармакологического стресс-теста. Наиболее эффективными методами при этом могут быть радионуклидный стресс-тест и перфузионное магнитно-резонансное исследование. Обычный эргометрический стресс для применения на раннем послеоперационном периоде из-за его малой чувствительности и специфичности считается подходящим не может [74].

Послеоперационные пациенты с элевацией ST-сегмента должны получать терапию, рекомендуемую для терапии ИМ [84]. При выявлении развивающегося периоперационного миокардиального повреждения необходимо проведение первичного ЧКВ настолько быстро, насколько это доступно. При этом необходимо избегать имплантации стента, если это возможно, с целью ограничения тройной антитромботической терапии в ранний послеоперационный период. Однако дополнительная терапия с помощью бета-блокаторов и статинов является обязательной [74]. Для пациентов с выявленным послеоперационным ИМ Б ST необходимы мероприятия, направленные на предотвращение полной окклюзии коронарной артерии и развития ИМST. В дополнение к обычной профилактической антикоагуляционной терапии предлагается начинать ее с одного анти тромботического препарата. Такая практика антитромботической терапии для послеоперационной пациентов отличается от рекомендуемой для пациентов с ИМ Б ST, но представляется логичной для снижения риска кровотечений в раннем послеоперационном периоде [74].

Теоретически может быть полезной терапия пациентов с послеоперационной миокардиальной патологией с помощью антитромбоцитарных препаратов, но для пациентов с ТЭЛА могут быть полезны антикоагуляционные препараты. Однако при начале использования множественных антитромбоцитарных препаратов в ранний послеоперационный период следует соблюдать предосторожность из-за потенциального риска кровотечений [74].

Для пациентов с субклиническим повышением тропонинов и не имеющих ишемических изменений на ЭКГ индивидуализированная терапия с помощью бета-блокаторов и статинов должна назначаться исходя из причины неишемически повышенных тропонинов, которую следует устанавливать. При этом может быть полезным использованием неинвазивного имаджинга [74].

В позднем послеоперационном периоде может быть целесообразным неинвазивное выявление ишемии или коронарная ангиография и проведение ЧКВ, контролируемого значениями регионарного резерва кровотока [74].

Терапия пациентов с периоперационными повышенными тропонинами и ПОИМ после их выписки

Согласно зарубежным исследованиям, большинство пациентов, имевших установленные периоперационные повреждения миокарда, обычно покидают госпиталь без прохождения антитромбоцитарной терапии и без терапии статинами [25]. Результаты рандомизированных исследований, которые указывали бы на полезность такой терапии, нет, но есть отдельные указания, что такая терапия снижает смертность у пациентов с высоким риском [88].

Полагается, что с появлением возможности стратифицировать кардиальные риски у пациентов, подвергающихся некардиальной хирургии с помощью высокочувствительных тропонинов, BNP и NT-proBNP появится возможность принимать обоснованные решения о назначении превентивной терапии аспирином и статинами еще до выписки соответствующих пациентов [88].

Заключение

1. Согласно критериями первого и второго всеобщего (универсального) определения ИМ (стандартное измерение тропонинов) частота ПОИМ при некардиальной хирургии может составлять 5–10%.

2. При этом только 35% пациентов, перенесших ПОИМ, действительно имеют манифестируемые ишемические симптомы ИМ.

3. Рутинный мониторинг уровней тропонина при некардиальной хирургии необходим для выявления ПОИМ, которые свидетельствуют о плохом прогнозе вне зависимости от того, являются ли они симптоматическими или асимптоматическими.

4. Включение регулярного измерения стандартных тропонинов в протокол некардиальных операций повышает вероятность обнаружения послеоперационных миокардиальных повреждений в 3 раза.

5. Вероятность того, что у пациентов, назначаемых на некардиальную хирургию, будут иметь место неишемически (хронически) повышенные уровни высокочувствительных тропонинов, может быть весьма значительной, особенно у пожилых индивидов и у пациентов с высокой коморбидностью.

6. Неишемически повышенные предоперационные уровни hs-cTn прямым образом связаны с повышенным риском неблагоприятных исходов.

7. Периоперационное повышение уровней высокочувствительных тропонинов выявляет в 5 раз больше количество пациентов с

послеоперационным мионекрозом, чем повышение стандартных тропонинов.

8. При некардиальной хирургии повышенные предоперационные уровни натрийуретических пептидов связаны с повышением риска неблагоприятных исходов в 20–40 раз.

Литература

1. Weiser T.G., Regenbogen S.E., Thompson K.D. et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data // *Lancet*. 2008; 372: 139–144.

2. Landesberg G., Beattie W.S., Mosseri M. et al. Perioperative myocardial infarction // *Circulation*. 2009; 119: 2936–2944.

3. Lopez-Jimenez F., Goldman L., Sacks D.B. et al. Prognostic value of cardiac troponin T after noncardiac surgery: 6-month follow-up data // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1997; 29: 1241–1245.

4. Godet G., Dumerat M., Baillard C. et al. Cardiac troponin I is reliable with immediate but not medium-term cardiac complications after abdominal aortic repair // *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2000; 44: 592–597.

5. Kim L.J., Martinez E.A., Faraday N. et al. Cardiac troponin I predicts short-term mortality in vascular surgery patients // *Circulation*. 2002; 106: 2366–2371.

6. Landesberg G., Shatz V., Akopnik I. et al. Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003; 42: 1547–1554.

7. Filipovic M., Jeger R., Probst C. et al. Heart rate variability and cardiac troponin I are incremental and independent predictors of one-year all-cause mortality after major noncardiac surgery in patients at risk of coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003; 42: 1767–1776.

8. Oscarsson A., Eintrei C., Ansker S. et al. Troponin T-values provide long-term prognosis in elderly patients undergoing non-cardiac surgery // *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2004; 48: 1071–1079.

9. Kertai M.D., Boersma E., Westerhout C.M. et al. A combination of statins and betablockers is independently associated with a reduction in the incidence of perioperative mortality and nonfatal myocardial infarction in patients undergoing abdominal aortic aneurysm surgery // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. 2004; 28: 343–352.

10. Higham H., Sear J.W., Sear Y.M. et al. Perioperative troponin I concentration as a marker of long-term postoperative adverse cardiac outcomes: a study in high-risk surgical patients // *Anaesthesia*. 2004; 59: 318–323.

11. Bursi F., Babuin L., Barbieri A. et al. Vascular surgery patients: perioperative and long-term risk according to the ACC/AHA guidelines, the additive role of post-operative troponin elevation // *Eur. Heart. J*. 2005; 26: 2448–2456.

12. Blecha M.J., Clark E.T., Worley T.A. et al. Predictors of electrocardiographic change, cardiac troponin elevation, and survival after major vascular surgery: a community hospital experience // *Am. Surg*. 2007; 73: 697–702.

13. McFalls E.O., Ward H.B., Moritz T.E. et al. Predictors and outcomes of a perioperative myocardial infarction following elective vascular surgery in patients with documented coronary artery disease: results of the CARP trial // *Eur. Heart. J*. 2008; 29: 394–401.

14. Chopra V., Eagle K.A. Rethinking cardiac risk reduction after noncardiac surgery: the postoperative Carpe diem // *J. Hosp. Med*. 2012, Nov-Dec; 7(9): 721–723.

15. Kouvelos G.N., Milonis H.J., Arnaoutoglou E.M. et al. Postoperative levels of cardiac troponin versus CK-MB and high-sensitivity C-reactive protein for the prediction of 1-year cardiovascular outcome in patients undergoing vascular surgery // *Coron. Artery. Dis.* 2011; 22: 428–434.
16. Nagele P., Rao L.K., Penta M. et al. Postoperative myocardial injury after major head and neck cancer surgery // *Head. Neck.* 2011; 33: 1085–1091.
17. Pearse R.M., Moreno R.P., Bauer P. et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study // *Lancet.* 2012; 380: 1059–1065.
18. Lalmohamed A., Vestergaard P., Klop C. et al. Timing of acute myocardial infarction in patients undergoing total hip or knee replacement: a nationwide cohort study // *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 1229–1235.
19. Ashton C., Peterson N., Wray N. et al. The incidence of perioperative myocardial infarction in men undergoing noncardiac surgery // *Ann. Intern. Med.* 1993; 1187: 504–510.
20. Badner N., Knill R., Brown J. et al. Myocardial infarction after noncardiac surgery // *Anesthesiology.* 1998; 88: 572–578.
21. Semel M.E., Lipsitz S.R., Funk L.M. et al. Rates and patterns of death after surgery in the United States, 1996 and 2006 // *Surgery.* 2012; 151: 171–182.
22. Levy M., Heels-Ansdell D., Hiralal R. et al. Prognostic value of troponin and creatine kinase muscle and brain isoenzyme measurement after noncardiac surgery: A systematic review and meta-analysis // *Anesthesiology.* 2011; 114: 796–806.
23. Lindenauer P.K., Pekow P., Wang K. et al. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery // *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 349–361.
24. Brady A.R., Gibbs J.S., Greenhalgh R.M. et al. Perioperative Beta-Blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double blind controlled trial // *J. Vasc. Surg.* 2005; 41: 602–609.
25. Devereaux P.J., Xavier J., Poque J. et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery // *Ann. Intern. Med.* 2011; 154: 523–528.
26. Wu W.C., Schiffner T.L., Henderson W.G. et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery // *JAMA.* 2007; 297: 2481–2488.
27. Devereaux P.J., Yang H., Yusuf S. et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2008; 371(9627): 1839–1847.
28. Lurati Buse G.A., Seeberger M.D. et al. Impact of the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for interpretability of continuous electrocardiography on the association of silent ischemia with troponin release after major noncardiac surgery // *J. Electrocardiol.* 2009; 42(5): 455–461.
29. Poldermans D., Bax J.J., Boersma E. et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery; European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart. J.* 2009; 30(22): 2769–2812.
30. Вельков В.В. Революция в кардиологии; высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: "тропонин-отрицательных" больше нет // Клинико-лабораторный консилиум. 2011. № 4 (40). С. 24–43.
31. Вельков В.В. Высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: тест, который спасает жизни // Клинико-лабораторный консилиум. 2012. № 1 (41). С. 47–52.

32. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction // *Circulation*. 2012; 126(16): 2020–2035. Русский перевод. Российский кардиологический журнал. 2013. 2(100). Приложение 1, 1–6. Русский перевод. Российский кардиологический журнал. 2013. 2(100). Приложение 1, 1–6. http://scardio.ru/content/Guidelines/Rek_infarct_2013.pdf
33. Newby L.K., Jesse R.L., Babb J.D. et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012, 11; 60(23): 2427–2463.
34. Mingels A., Jacobs L., Michielsen E. et al. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays // *Clin. Chem.* 2009; 55(1): 101–108.
35. Scherr J., Braun S., Schuster T., Hartmann C., Moehlenkamp S., Wolfarth B. et al. 72-h kinetics of high-sensitivity troponin T and inflammatory markers after marathon // *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2011; 43: 1819–1827.
36. Sabatine M.S., Morrow D.A., de Lemos J.A. et al. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35 // *Eur. Heart. J.* 2009; 30(2): 162–169.
37. Schlett C.L., Truong Q.A., Ahmed W. et al. High-sensitivity troponin T and C-reactive protein to identify patients without cardiac structural and functional abnormalities as assessed by cardiac CT and SPECT imaging: can biomarkers predict cardiac health? // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2013; 29(4): 865–873.
38. Ahmed W., Schlett C.L., Uthamalingam S. et al. Single Resting hsTnT Level Predicts Abnormal Myocardial Stress Test in Acute Chest Pain Patients With Normal Initial Standard Troponin // *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2013; 6(1): 72–82.
39. Javed U., Aftab W., Ambrose J.A., Wessel R.J., Mouanoutoua M., Huang G. et al. Frequency of elevated troponin I and diagnosis of acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* 2009; 104: 9–13.
40. Januzzi J.L.Jr, Bamberg F., Lee H. et al. High sensitivity troponin T concentrations in acute chest pain patients evaluated with cardiac computed tomography // *Circulation.* 2010; 121(10): 1227–1234.
41. Irfan A., Twerenbold R., Reiter M. et al. Determinants of high-sensitivity troponin T among patients with a noncardiac cause of chest pain // *Am. J. Med.* 2012; 125(5):491–498.
42. Nadir M.A., Rekhraj S., Wei L. et al. Improving primary prevention of cardiovascular events by using biomarkers to identify individuals with silent heart disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 960–968.
43. Shah A.S., Langrish J.P., Li X., Jiang L., Newby D.E., Mills N.L. Cardiac troponin reflects silent myocardial ischemia in patients with stable coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: E1415.
44. Alcalai R., Planer D., Culhaoglu A. et al. Acute coronary syndrome vs nonspecific troponin elevation: clinical predictors and survival analysis // *Arch. Intern. Med.* 2007; 167(3): 276–281.
45. Mueller M., Vafaei M., Biener M. Cardiac troponin T. From Diagnosis of Myocardial Infarction to Cardiovascular Risk Prediction // *Circ. J.* 2013;77(7):1653–1661.
46. Januzzi J.L.Jr., Filippatos G., Nieminen M. et al. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section // *Eur. Heart. J.* 2012; 33(18): 2265–2271.
47. Nagarajan V., Hernandez A.V., Tang W.H. Prognostic value of cardiac troponin in chronic stable heart failure: a systematic review // *Heart.* 2012; 98(24): 1778–1786.

48. Lankeit M., Friesen D., Aschoff J., Dellas C., Hasenfuss G., Katus H. et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism // *Eur. Heart. J.* 2010; 31: 1836–1844.
49. Filusch A., Giannitsis E., Katus H.A., Meyer F.J. High-sensitive troponin T: A novel biomarker for prognosis and disease severity in patients with pulmonary arterial hypertension // *Clin. Sci. (Lond.)*. 2010; 119: 207–213.
50. Kanderian A.S., Francis G.S. Cardiac troponins and chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2006; 69: 1112–1114.
51. Wang A.Y., Lai K.N. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 1643–1652.
52. Khan N.A., Hemmelgarn B.R., Tonelli M. et al. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end stage renal disease: a meta-analysis // *Circulation.* 2005; 112: 3088.
53. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney International. Suppl.* 2013; 3: 1–150.
54. Landesberg G. The pathophysiology of perioperative myocardial infarction: facts and perspectives // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2003; 17(1): 90–100.
55. Priebe H.J. Triggers of perioperative myocardial ischaemia and infarction // *Br. J. Anaesth.* 2004; 93(1): 9–20.
56. Priebe H.J. Perioperative myocardial infarction-aetiology and prevention // *Br. J. Anaesth.* 2005; 95(1): 3–19.
57. Gualandro D.M., Campos C.A., Calderaro D. et al. Coronary plaque rupture in patients with myocardial infarction after noncardiac surgery: Frequent and dangerous // *Atherosclerosis.* 2012; 222: 191–195.
58. Devereaux P.J., Goldman L., Cook D.J. et al. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: A review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events, and methods to estimate and communicate risk // *CMAJ.* 2005; 173: 627–634.
59. Dawson-Bowling S., Chettiar K., Cottam H. et al. Troponin T as a predictive marker of morbidity in patients with fractured neck of femur // *Injury.* 2008; 39: 775–780.
60. Chong C.P., Lam Q.T., Ryan J.E. et al. Incidence of postoperative troponin I rises and 1-year mortality after emergency orthopaedic surgery in older patients // *Age Ageing.* 2009; 38: 168–174.
61. Redfern G., Rodseth R.N., Biccari B.M. Outcomes in vascular surgical patients with isolated postoperative troponin leak: a meta-analysis // *Anaesthesia.* 2011, Jul; 66(7): 604–610.
62. Beattie W.S., Karkouti K., Tait G. et al. Use of clinically based troponin underestimates the cardiac injury in non-cardiac surgery: a single-centre cohort study in 51,701 consecutive patients // *Can. J. Anaesth.* 2012, Nov.; 59(11): 1013–1022.
63. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M. et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery // *Circulation.* 1999; 100: 1043–1049.
64. Boersma E., Ketaj M.D., Schouten O. et al. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index // *Am. J. Med.* 2005; 118: 1134–1141.
65. Ford M.K., Beattie W.S., Wijesundera D.N. Systemic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index // *Ann. Intern. Med.* 2010; 152: 26–35.
66. Devereaux P.J., Chan M.T. et al. Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients

Cohort Evaluation (VISION) Study investigators. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery // *JAMA*. 2012; 307: 2295–2304.

67. *Koplovic I., Simmonds K., Duggan S.* et al. Elevated cardiac troponin in the early post-operative period and mortality following ruptured abdominal aortic aneurysm: a retrospective population-based cohort study // *Crit. Care*. 2012; 16(4): R147.

68. *Muehlschlegel J.D.* If a Troponin Falls in a Forest but No One Measures It, Does It Really Matter? // *Anesthesiology*. 2011; 114: 732–723.

69. *Nagele P., Brown F., Gage B.F.* et al. High-sensitivity cardiac troponin T in prediction and diagnosis of myocardial infarction and long-term mortality after noncardiac surgery // *Am. Heart. J.* 2013; 166(2): 325–332.

70. *Alcock R.F., Kouzios D., Naoum C.* et al. Perioperative myocardial necrosis in patients at high cardiovascular risk undergoing elective non-cardiac surgery // *Heart*. 2012; 98(10): 792–798.

71. *Weber M., Luchner A., Manfred S.* at al. Incremental value of high-sensitive troponin T in addition to the revised cardiac index for peri-operative risk stratification in non-cardiac surgery // *Eur. Heart. J.* 2012, Dec. 19.

72. *Kavak P.A., Walsh M., Srinathan S.* et al. High sensitivity troponin T concentrations in patients undergoing noncardiac surgery: a prospective cohort study // *Clin. Biochem*. 2011; 44(12): 1021–1024.

73. *Lee G.R., Jhanji S., Tarrant H.* et al. Peri-operative troponin monitoring using a prototype high-sensitivity cardiac troponin I (hs-cTnI) assay: comparisons with hs-cTnT and contemporary cTnI assays // *Ann. Clin. Biochem*. 2013, Sep. 18. [Epub ahead of print]

74. *van Waes J.A., Nathoe H.M., de Graaff J.C.* et al. Myocardial injury after noncardiac surgery and its association with short-term mortality // *Circulation*. 2013, Jun. 11; 127(23): 2264–2271.

75. *Beattie W.S., Wijeyesundera D.N.* Perioperative cardiac biomarkers: the utility and timing // *Curr. Opin. Crit. Care*. 2013; 19(4): 334–341.

76. *Cuthbertson B.H., Amiri A.R., Croal B.L.* et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting perioperative cardiac events in patients undergoing major non-cardiac surgery // *Br. J. Anaesth*. 2007; 99(2): 170–176.

77. *Cuthbertson B.H., Amiri A.R., Croal B.L.* et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting medium-term mortality in patients undergoing major non-cardiac surgery // *Am. J. Cardiol*. 2007; 100(8): 1310–1313.

78. *Bolliger D., Seeberger M.D., Lurati Buse G.A.* et al. A preliminary report on the prognostic significance of preoperative brain natriuretic peptide and postoperative cardiac troponin in patients undergoing major vascular surgery // *Anesth. Analg*. 2009; 108(4): 1069–1075.

79. *Borges F.K., Furtado M.V., Rossini A.P.* et al. Prognostic value of perioperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in noncardiac surgery // *Arq. Bras. Cardiol*. 2013; 100(6): 561–570.

80. *Farzi S., Stojakovic T., Marko T.* et al. Role of N-terminal pro B-type natriuretic peptide in identifying patients at high risk for adverse outcome after emergent non-cardiac surgery // *Br. J. Anaesth*. 2013; 110(4): 554–560.

81. *Ryding A.D., Kumar S., Worthington A.M., Burgess D.* Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a meta-analysis // *Anesthesiology*. 2009; 111: 311–319.

82. *Karthikeyan G., Moncur R.A., Levine O.* et al. Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A

systematic review and meta-analysis of observational studies // J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 20; 54(17): 1599–1606.

83. Rodseth R.N., Biccard B.M., Chu R. et al. Postoperative B-type natriuretic peptide for prediction of major cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: systematic review and individual patient meta-analysis // Anesthesiology. 2013; 119(2): 270–283.

84. Chong C.P., Ryan J.E., van Gaal W.J. et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict postoperative cardiac complications and long-term mortality after emergency lower limb orthopedic surgery // Am. J. Cardiol. 2010; 106(6): 865–872.

85. Rodseth R.N., Biccard B.M., Le Manach Y. et al. The prognostic value of preoperative and postoperative B-type natriuretic peptides (BNP and NT proBNP) in patients having noncardiac surgery: A systematic review and individual patient data meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol. 2013, Sep. 25.

86. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01661101?term=jdevereaux&rank=2>

87. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart. J. 2011; 32: 2999–3054.

88. Gordon E.K., Fleisher L.A. Reducing perioperative cardiac morbidity and mortality: is this the right goal? // Curr. Opin. Crit. Care. 2013; 19(4): 342–345.

ГЛАВА 4

ЧТО ДАЛИ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ТРОПОНИНЫ: СЕМЬ ЛЕТ МЕЖДУНАРОДНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Измерение циркулирующих концентраций кардиальных тропонинов – классический тест для диагностики инфарктов миокарда (ИМ). Быстрая и точная диагностика ИМ, в особенности ИМ без элевации ST сегмента на ЭКГ (ИМБСТ) и своевременное проведение адекватных мероприятий позволяет значительно сократить количество неблагоприятных исходов. При этом, чем более тяжелым (обширным) является ИМ, тем более высокие концентрации тропонинов его характеризуют. Возможность раннего выявления развития ИМ, когда зона мионекроза еще не велика, но уже прогрессирует, зависит от чувствительности тропонинового теста. Чем выше чувствительность такого теста (чем более низкие концентрации тропонина он определяет), тем выше вероятность, что такой тест выявит начальные стадии развития ИМ и что пациенту будет оказана *своевременная помощь*.

Высокочувствительное (hs – high sensitive, высокочувствительное) измерение тропонинов характеризуется тем, что оно:

- 1) количественно определяет *нормальные* уровни тропонинов (составляющие у здоровых лиц 1–5 нг/л);
- 2) имеет *четко установленное значение 99-й перцентили* (верхний референтный уровень или верхний предел нормы);
- 3) базируется на серийных измерениях.

Принципиально важно, что серийные измерения необходимы для дифференциальной диагностики ишемического повышения hs-cTn (тромб, спазм, нарушение баланса потребления/поступления кислорода) от неишемического (хронического), которое, в свою очередь, может быть связано с большим количеством различных патологий. Положительная динамика hs-cTn будет свидетельствовать об ишемической этиологии, а постоянный уровень или его снижение hs-cTn – о неишемической. Однократное определение hs-cTn диагностической ценности не имеет, так как не позволяет установить, является ли повышение hs-cTn ишемическим или нет [1, 2].

Широкое применение hs-cTn тестов началось в 2008 г. К чему оно привело?

Новый диагностический критерий диагностики ИМБСТ: разная динамика высокочувствительного тропонина в зависимости от его уровня при поступлении

Многочисленные исследования, проводившиеся начиная с 2008 г., показали, что измерение динамики повышения hs-cTn в течение 2–3-х часов после поступления с признаками ОКС выявляет значительно большее (в 1,5–2 раза) количество случаев ИМБСТ, чем стандартные тропониновые тесты. При этом hs-cTn тесты реклассифицируют большое количество случаев, ранее считавшихся нестабильной стенокардией, в диагноз ИМБСТ.

В целом, на основании международного опыта, приобретенного за 7 лет исследований, измерение hs-cTn рекомендуется для:

- раннего выявления ИМ при поступлении с симптомами ОКС и не диагностируемой ЭКГ;
- диагностики периоперационных ИМ (ПОИМ), связанных с кардиохирургией.

Для ранней диагностики ИМБСТ рекомендуется следующий алгоритм измерений:

- 1) при поступлении с признаками ОКС и при отсутствии четких признаков элевации ST сегмента на ЭКГ;
- 2) через 3 ч после первого измерения.

При положительной динамике уровней высокочувствительного тропонина, количественные критерии которой установлены международными рекомендациями, диагностируется ИМБСТ (рис. 4.1).

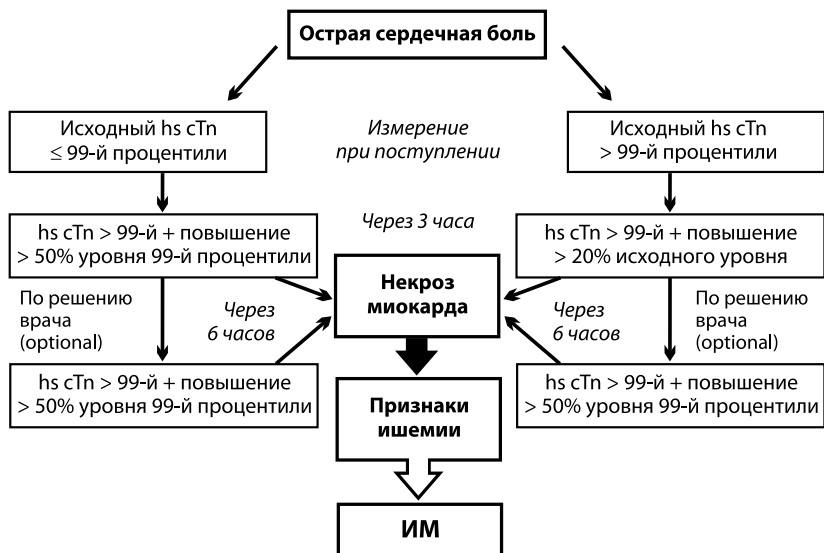


Рис. 4.1. Алгоритм диагностики ИМ при поступлении с симптомами ОКС [1]

Отметим, что различные производители hs-cTn тестов рекомендуют свои собственные референтные уровни hs-cTn и свои алгоритмы измерения и интерпретации. Сравнивать между собой абсолютные значения концентраций hs-cTn, полученных с помощью тестов разных производителей, нельзя.

Особо подчеркнем, что диагностическое значение имеют:

1) уровни hs-cTn при поступлении (выше или ниже 99-й процентили),

2) количественные показатели их динамики (% повышения или снижения, или постоянство) в зависимости от уровня при поступлении.

Согласно Третьему Всеобщему определению инфаркта миокарда диагностическими критериями ИМ 1 и ИМ 2 типа являются: "выявление *повышения и/или снижения* значений концентрации кардиомаркера (предпочтительно кардиального тропонина (сTn)), *по крайней мере*, на одно значение выше 99-й процентили, соответствующей верхнему референтному значению" при наличии одного или более признаков из пяти следующих:

1) симптомы ишемии;

2) новое (или предположительно новое) значительное изменение сегмента ST и зубца; или блокада левой ножки пучка Гиса;

3) появление патологического зубца Q;

4) дополнительная утрата жизнеспособного миокарда или региональное нарушение подвижности миокарда, доказанные путем визуализации (имаджинга);

5) обнаружение внутрикoronарного тромба при ангиографии или при аутопсии.

При кардиохирургии предоперационные высокочувствительные тропонины рекомендуется определять для оценки риска неблагоприятных исходов при назначении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и аорто-коронарного шунтирования (АКШ).

Послеоперационные уровни высокочувствительных тропонинов рекомендуется измерять для:

- раннего выявления периоперационных ИМ, связанных с ЧКВ;
- выявления ИМ, связанных с тромбозом стента;
- выявления ИМ, связанных с рестенозом после Ч*КВ;
- выявления ИМ, связанных с АКШ.

ИМ, связанный с ЧКВ, диагностируется:

- у пациентов с исходной нормальной концентрацией сTn при ее превышении уровня, характерного для 99-й процентили в течение 48 часов после процедуры в пять раз ($> 99\text{-я процентиль} \times 5$);
- у пациентов с исходно повышенным сTn (стабильным или снижающимся) при повышении исходного уровня сTn более чем на 20%

при дополнительном наличии по крайней мере одного из следующих признаков, включающих: а) симптомы миокардиальной ишемии; б) вновь появившиеся признаки ишемии на ЭКГ; в) осложнения, связанные с чрескожной процедурой (по результатам ангиографии); г) гибель дополнительной части миокарда или региональное нарушение подвижности миокарда, доказанные путем визуализации (имиджинга).

ИМ, связанный с тромбозом стента, диагностируется с помощью коронарной ангиографии или на аутопсии при наличии миокардиальной ишемии и при, по крайней мере, двукратном превышении уровня 99-й процентили сТн ($> 99\text{-я процентиль} \times 2$).

ИМ, связанный с рестенозом после ЧКВ, диагностируется при наличии более чем 50% стенозов при коронарной ангиографии, либо как комплексное поражение, ассоциированное с ростом и (или) падением уровня сТн выше 99-й процентили *при отсутствии* значительной обструкции коронарных артерий после первоначально удачной постановки стента или баллонной ангиопластики стенозированной коронарной артерии (менее 50%).

ИМ, связанный с АКШ, у пациентов с нормальным исходным сТн диагностируется при повышении в течение 48 часов после операции уровня сТн, превышающего 99-ю процентиль *в десять раз* ($> 99\text{-я процентиль} \times 10$), *при одновременном наличии* по крайней мере одного из дополнительных критериев, включающих: а) появление патологического зубца Q или блокаду левой ножки пучка Гиса; б) ангиографически подтвержденную окклюзию нового шунта или исходной коронарной артерии, в) гибель участка миокарда или региональное нарушение подвижности миокарда, доказанное путем визуализации (имаджинга) [2].

Неишемически (хронически) повышенный hs-cTn – маркер структурного повреждения миокарда

Исследования показали, что большая часть пациентов, поступивших с подозрением на ОКС, имели неишемически повышенные уровни hs-cTn. Как оказалось, при равной степени повышения hs-cTn риск летальности (в течение трех лет) у пациентов с неишемически повышенными тропонинами почти в два раза выше, чем у пациентов с ишемическими повышенными hs-cTn [3]. Таким образом, кроме раннего выявления большего количества пациентов с ИМБСТ, hs-cTn выявляют еще большее количество лиц с неишемическими структурными повреждениями миокарда, имеющими риск леталь-

ности, в два раза превышающий таковой у лиц с ишемическими повышенными высокочувствительными тропонинами.

Какими бы не были причины повышенных высокочувствительных тропонинов – это плохой прогноз и прямое указание на необходимость проведения адекватных мероприятий [3].

Улучшение диагностических критериев ИМ повышает количество диагнозов ИМБСТ из-за снижения количества диагнозов нестабильная стенокардия

В 1979 г. Всемирная организация здравоохранения сформулировала рекомендации по диагностике ИМ. Затем, с развитием методов лабораторной и функциональной диагностики в 2000 г. было сформулировано первое всеобщее (универсальное) определение ИМ, в 2007 г. – второе, в 2012 г. – третье. К чему привели на практике эти международные рекомендации (см. рис. 4.2)?

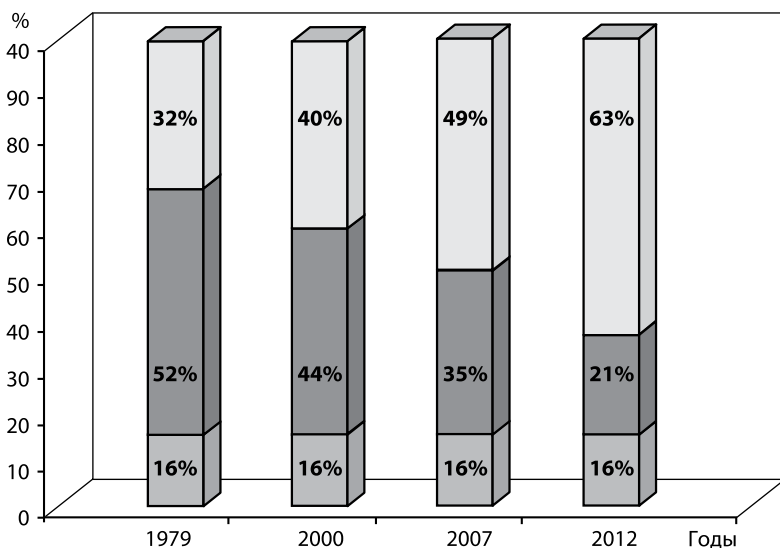


Рис. 4.2. Изменение соотношений доли различных диагнозов среди пациентов, поступающих с подозрением на ОКС, в зависимости от диагностических критериев ИМ. 1979 – критерии ВОЗ, 2000 – первое Всеобщее определение ИМ, 2007 – второе, 2012 – третье [2].

Условные обозначения: – ИМ Б СТ, – нестабильная стенокардия, – ИМ СТ

В недавнем большом обзоре, посвященном анализу результатов многолетних исследований, для диагностики ИМБСТ рекомендуется

использовать серийные высокочувствительные измерения кардиального тропонина без использования дополнительных биомаркеров [4].

В целом, внедрение в практику высокочувствительных тропонинов

- **при ишемическом повышении:**

- значительно повышает количество выявляемых ИМ, (в особенности ИМБСТ),
- снижает количество диагнозов нестабильная стенокардия.

- **при неишемическом (хроническом) повышении:**

- выявляет лиц со структурными повреждениями и риском внезапной кардиальной смерти,

- **при кардиальной и некардиальной хирургии:**

- выявляет пациентов с высоким предоперационным риском развития периоперационных ИМ,
- диагностирует значительно большее количество случаев послеоперационных ИМ, чем стандартные тропониновые тесты.

Литература

1. Thygesen K. et al. How to Use High-Sensitivity Cardiac Troponins in Acute Cardiac Care // Eur. Heart. J. 2012; 33(18): 2252–2257.

2. Вельков В.В. Третье всеобщее определение инфаркта миокарда: решающее значение высокочувствительных тропонинов // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 2013. № 4. С. 66–78.

3. Вельков В.В. Ишемическое и неишемическое повышение высокочувствительных тропонинов: интерпретация, оценка рисков, терапия // Клинико-лабораторный консилиум. 2013. № 2–3(46). С. 20–38.

4. Layfield C. et al. Effectiveness of practices for improving the diagnostic accuracy of Non ST Elevation Myocardial Infarction in the Emergency Department: A Laboratory Medicine Best Practices™ systematic review // Clin. Biochem. 2015; 48(4–5): 204–212.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BNP – мозговой натрийуретический пептид
cTnI – сердечный тропонин I
cTnT – сердечный тропонин T
CV – коэффициент вариации результатов
H-FABP – кардиальный белок, связывающий свободные жирные кислоты
hs-cTn – высокочувствительный сердечный тропонин
hs-cTnI – высокочувствительный сердечный тропонин I
hs-cTnT – высокочувствительный сердечный тропонин T
hs-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
IFCC – Международная федерация клинической химии
НАСВ – Американская национальная академия клинической биохимии
NT-proBNP – N-терминальный прогормон мозгового натрийуретического пептида
АКШ – аортокоронарное шунтирование
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ЗКА – заболевания коронарных артерий
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМ Б ST – инфаркт миокарда без элевации ST-сегмента
ИМ ST – инфаркт миокарда с элевацией ST-сегмента
ИМТ – индекс массы тела
КК-МБ – креатинкиназа МБ
КМД – кардиомиопатическая дилатация
КТА – компьютерно-томографическая ангиография
ЛЖ – левый желудочек сердца

ЛПГ – легочная прекапиллярная гипертензия
МРТ – магнитная резонансная томография
НПО – нижний предел определения
общая КК – общая креатинкиназа
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОИТ – отделение интенсивной терапии
ОКС – острый коронарный синдром
ОКС Б ST – острый коронарный синдром без элевации ST-сегмента
ОНТ – отделение неотложной терапии
ОР – отношение рисков
ОРИТ – отделение интенсивной терапии и реанимации
ПОИМ – послеоперационный инфаркт миокарда
СД – сахарный диабет
СН – сердечная недостаточность
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ХБП – хронические болезни почек
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ – электрокардиография

ВНЕДРЕНИЕ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ТРОПОНИНОВЫХ ТЕСТОВ В ПРАКТИКУ

Рекомендации Международной Федерации Клинической Химии (2014) [7]



Значение уровня hs-сТн для 99-й процентиля имеет всеобщее признание как референтный cut-off уровень, поддерживающий диагноз ОИМ [1].

■ Основные компоненты для внедрения hs-сТн тестов в практику

- Уровень 99-й процентиля должен быть установлен в здоровой популяции [1, 2].
- Приемлемы значения уровня 99-й процентиля из рецензируемой литературы или предлагаемые производителем.
- Уровень 99-й процентиля должен измеряться с погрешностью $\leq 10\%$ (% KB) [1, 2].
- Высокочувствительные тесты должны измерять уровни сТн выше нижнего предела определения по крайней мере у 50% здоровых индивидов [2, 3, 4].

■ Факторы, которые могут влиять на определение уровней 99-й процентиля

- **Возраст:** уровни сТн повышаются с возрастом, особенно, после 60 лет [5].
- **Пол:** у мужчин более высокие значения hs-сТн, чем у женщин [3, 4, 6].
- **Метод измерения:** уровень 99-й процентиля должен быть установлен для каждого теста на hs-сТн, так как различные hs-сТн тесты не стандартизованы.
- **Тип образца:** уровень 99-й процентиля должен быть установлен для сыворотки, плазмы и/или для цельной крови.

- Уровень 99-й процентиля для каждого пола должен быть установлен или подтвержден с должной статистической достоверностью.
- для установления значения 99-й процентиля необходимо исследование не менее 300 мужчин и 300 женщин [3];
- для подтверждения значений 99-й процентиля необходимо исследование 20 индивидов с использованием подходящего непараметрического статистического анализа [2].

Литература

1. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Simoons M.L., Chaitman B.R., White H.D. The Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction // Eur. Heart. J. 2012; 33: 2551-67 (see also Circulation 2012; 126:2020-35 and JACC 2012; 60:1581-68).
2. Collinson P.O., Heung Y.M., Gaze D., Boa F., Senior R., Christenson R. et al. Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays // Clin. Chem. 2012; 58: 219–225.
3. Apple F.S., Collinson P.O. IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers: analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays // Clin. Chem. 2012; 58: 54–61.
4. Apple F.S., Ler R., Murakami M.M. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common, presumably healthy, population // Clin. Chem. 2012; 58: 1574–1581.
5. Venge P., Lindahl B. Cardiac troponin assay classification by both clinical and analytical performance characteristics: a study on outcome prediction // Clin. Chem. 2013; 59: 976–981.
6. Kavsak P.A., Allen L.C., Apple F.S., Booth R., Chan P., Delvin E. et al. Cardiac troponin testing in the acute care setting: ordering, reporting, and high sensitivity assays – an update from the Canadian Society of Clinical Chemists (CSCC) // Clin. Biochem. 2011; 44: 1273–1277.
7. http://www.ifcc.org/media/259732/201405_TF_CB_IFCC_Implementing%20hs_pocket%20format.pdf.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО ТРОПОНИНА В ПРАКТИКЕ IFCC (2014) [8]

Повышение уровней hs-cTn указывает на острое миокардиальное повреждение.

Для дискриминации острого повышения hs-cTn от хронического необходимы серийные измерения, выявляющие существенные (significant) изменения.

■ Ключевые компоненты для выявления повышения или снижения значений hs-cTn

- Возьмите образец крови для измерения cTn при поступлении пациента. В настоящее время для следующего измерения представляется наиболее обоснованным интервал в 3 ч [2].
- Динамику значений концентраций между измерениями (дельту) можно выражать в % или в абсолютных цифрах.
- Значения дельты следует вычислять только при измерениях, проведенных с помощью одного и того же теста [3].

■ Ключевые рекомендации по интерпретации значений дельты

- Чем больше дельта, тем выше специфичность (т.е. ниже чувствительность) по отношению к острому кардиальному повреждению, включая ОИМ [4].
- Чем меньше дельта, тем выше чувствительность (т.е. специфичность) по отношению к острому кардиальному повреждению, включая ОИМ [4].
- Значения дельты зависят от hs-cTn теста и от интервала между измерениями.
- Все специалисты, участвующие в оказании медицинской помощи, должны совместно решить, какие критерии следует применять и какими могут быть исключения из их применения.

■ Диагноз ОИМ

- Диагноз ОИМ является адекватным, если измеренные значения hs-cTn теста с размерностью, соответствующей исполь-

зуемому тесту, по крайней мере, на один результат превышают значение 99-й процентиля при одновременном наличии соответствующей клинической картины.

■ Практические советы

Сопоставляйте уровни hs-cTn с клиническими характеристиками пациента:

- недавние исследования показывают, что абсолютная дельта (нг/л) по диагностической эффективности может превосходить относительную (%) [5, 6];
- у пациентов с поздним поступлением после ОИМ изменение (динамика) уровней cTn может не манифестироваться [7];
- в сомнительных случаях проведите дополнительные исследования, включая дальнейшие серийные измерения; в настоящее время появляются данные, что для некоторых пациентов может быть необходимым клиническое исследование для того, чтобы изменить или смягчить результаты вычисления дельты [3–7].

В настоящее время у экспертов нет консенсуса, как устанавливать или подтверждать конкретные (диагностические) значения дельты. До тех пор, пока такой консенсус не достигнут, учреждения могут принимать в качестве значений дельты доступные данные (рецензируемые журналы, информацию от производителей тестов) и затем модифицировать их на основании получаемого опыта.

Литература

1. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Simoons M.L., Chaitman B.R., White H.D. The Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction // *Eur. Heart. J.* 2012; 33: 2551–2567 (see also // *Circulation* 2012; 126: 2020–2035 and // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 1581–1568).
2. Thygesen K., Mair J., Giannitsis E., Mueller C., Lindahl B., Blankenberg S. et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care // *Eur. Heart. J.* 2012; 33: 2252–2257.
3. Keller T., Zeller T., Ojeda F., Tzikas S., Lillpopp L., Sinning C. et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction // *JAMA.* 2011; 306: 2684–2693.
4. Korley F.K., Jaffe A.S.J. Preparing the United States for high-sensitivity cardiac troponin assays // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 1753–1758.
5. Mueller M., Biener M., Vafaie M., Doerr S., Keller T., Blankenberg S. et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome // *Clin. Chem.* 2012; 58: 209–218.

6. Reichlin T., Irfan A., Twerenbold R., Reiter M., Hochholzer W., Burkhalter H. et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction // *Circulation*. 2011; 124: 136–145.
7. Bjurman C., Larsson M., Johanson P., Petzold M., Lindahl B., Fu M.L. et al. Small changes in troponin T levels are common in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and are linked to higher mortality // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 62: 1231–1238.
8. http://www.ifcc.org/media/259738/201405_TF_CB_IFCC_practice%20Summary.pdf.

ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОЕ ИЗМЕРЕНИЕ ТРОПОНИНА I

Автоматический иммунохемилюминесцентный анализатор "PATHFAST"

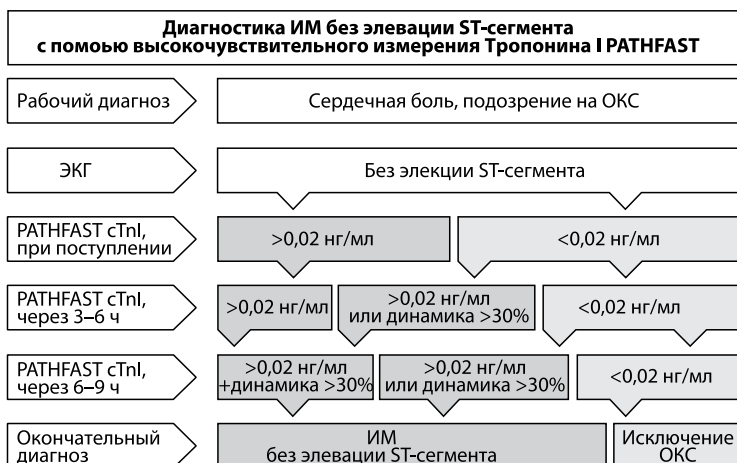
"LSI Medience Corporation", Япония



Кат. № 1114-0000

- 6 независимых каналов с произвольным доступом. Режимы *random*, *batch* и *profile*.
 - Тестирование в цельной крови, сыворотке и плазме.
 - Высокая точность результатов ($CV < 10\%$).
 - Время анализа – 15 мин.
- Рекомендуется для размещения в ОНТ, ОИТ, ОРИТ, в хирургическом блоке и в других местах оказания помощи.
 - Включен 24 ч в сутки 7 дней в неделю.
 - Прост в эксплуатации.

Алгоритм измерений hs-cTnI с помощью экспресс-анализатора "PATHFAST"



Тест на высокочувствительный Тропонин I в течение 3-х часов после острого коронарного события

- устанавливает диагноз инфаркта миокарда без подъема ST-сегмента (ИМ Б ST) с надежностью 95%;
- исключает ИМ Б ST с надежностью 100%.

Сравнение прогностических значений ИМ Б ST; ROC-анализа

PATHFAST cTnI (cut-off $\geq 0,02$ Hr/Mn)	ОПЗ, %	ППЗ, %
При поступлении (0 ч)	86,1	93,4
3 часа	94,6	94,4
6 часов	93,6	90,3

Реагенты для автоматического иммунохемилюминесцентного анализатора "PATHFAST"

"LSI Medience Corporation", Япония

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА

Кат. №	Название	Описание	Фасовка
PF1011-K	Тест-система для определения высокочувствительного Тропонина I PATHFAST (PATHFAST cTnI)	Хемилюминесцентный тест. Проба – цельная кровь и плазма. Диапазон результатов: 0,02–50 нг/мл*. Время анализа 15 мин. Калибраторы, 2 уровня	60 тестов
*Рекомендуемый производителем пограничный уровень для диагностики ИМ составляет 0,02 нг/мл, что соответствует 99-й процентилю. Если результат выше 0,02 нг/мл, его следует трактовать как повышенный и повторить тестирование через 3 и 6 ч. Если за это время уровень Тропонина I возрастет более чем на 50%, в комбинации с другими клиническими симптомами, характерными для ИМ, диагноз ОИМ весьма вероятен.			

Научные обзоры и практические рекомендации,
касающиеся современных методов лабораторной диагностики,
а также новости мировой лабораторной медицины
можно найти
в Интернете на сайте **www.diakonlab.ru**
в разделе "Научная информация"

По всем вопросам,
связанным с приобретением диагностических реагентов
и оборудования для лабораторной клинической диагностики,
обращаться:



Центральный офис:

142290, г. Пущино, Моск. обл., ул. Грузовая, 1а
Тел.: (495) 980–63–39; 980–63–38 (многоканальные)
Факс: (495) 980–66–79
E-mail: sale@diakonlab.ru

Телефон горячей линии: 8–800–200–63–39