

А.Е. Березин

Запорожский государственный медицинский университет

# Сердечные тропонины как маркеры тяжести миокардиальной дисфункции и неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью (обзор литературы)

*В обзоре обсуждается прогностическая роль маркеров миокардиального повреждения у пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью. Приводятся сведения об основных причинах и механизмах возникновения умеренной элевации концентрации тропонинов в плазме крови у больных с дисфункцией миокарда.*

**Ключевые слова:** маркеры поражения миокарда, тропонины, сердечная недостаточность, прогноз.

Внедрение в клиническую практику системы оценки концентрации в плазме крови тропонинов I (сTnI) и T (сTnT) совершило действительно революционные преобразования в диагностике инфаркта миокарда (ИМ) и методах стратификации пациентов в группы высокого риска, хотя необходимость 12-часового ожидания диагностически значимого повышения уровня тропонина является естественным ограничением его диагностической ценности (Jeremias A., Gibson C.M., 2005). Тем не менее, высокая тканевая специфичность, а также достаточная диагностическая и прогнозирующая ценность элевации циркулирующего пула сTnI и сTnT при остром коронарном синдроме (ОКС) и ИМ явились основанием для использования последних в качестве золотого стандарта идентификации больных с некрозом миокарда вследствие ишемических причин (Antman E.M. et al., 1996; The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction, 2000; Kontos M.C. et al., 2003; Thygesen K. et al., 2007). Современные аналитические системы обладают высокой чувствительностью и позволяют идентифицировать некрозы миокарда массой <1 г, что существенным образом повысило диагностическую ценность метода (Alpert J.S. et al., 2000; Rajappa M., Sharma A., 2005).

В соответствии с действующими клиническими соглашениями диагноз ИМ, в частности, основывается на элевации концентрации тропонинов в плазме крови, превышающей 99-ю перцентиль референсных значений популяции с допустимой вариабельностью показателя не более 10% (Alpert J.S. et al., 2000; Apple F.S. et al., 2002b; Giannitsis E., Katus H.A., 2003; Bassand J.P. et al., 2007; Morrow D.A. et al., 2007). Вместе с тем в последующем оказалось, что уровень сTnI и сTnT часто повышен у пациентов со стабильной стено-

кардией напряжения, тяжелой почечной недостаточностью, в том числе подвергаемых процедуре гемодиализа, сердечной недостаточностью (СН), респираторным дистресс-синдромом, тяжелой пневмонией, амилоидозом сердца, легочной артериальной гипертензией, тромбоэмболией легочной артерии, миокардитами и кардиомиопатиями (КМП), в том числе КМП такотсубо («takotsubo»), после ортотопической трансплантации сердца, тяжелой физической нагрузкой, а также с другими заболеваниями, непосредственно не ассоциированными с формированием некроза миокарда (Guest T.M. et al., 1995; Smith S.C. et al., 1997; Rifai N. et al., 1999; Labarrere C.A. et al., 2000; Brandt R.R. et al., 2001; Wu A.H., 2001; Apple F.S. et al., 2002a; Cantwell R.V. et al., 2002; Hasdemir C. et al., 2002; Göser S. et al., 2006; Korff S. et al., 2006; Perna E.R. et al., 2006; Wu A.H., 2006; Brunet P. et al., 2007; Latini R. et al., 2007; Shmilovich H. et al., 2007; Miettinen K.H. et al., 2008; Yalamanchili K. et al., 2004). Настоящий обзор посвящен обсуждению диагностической и прогностической ценности умеренной элевации концентрации тропонинов в плазме крови у пациентов с острой и хронической СН.

## Физиологическое значение сердечных тропонинов

Тропоныны являются высокоспецифичными для миокарда регуляторными протеинами, ассоциированными с контрактным элементом миофиламентов кардиомиоцитов, содержащими от 10 до 30 аминокислотных остатков в зависимости от вида субъединицы (Townsend P.J. et al., 1999; Jeremias A., Gibson C.M., 2005). Сердечные тропонины представлены тремя основными субъединицами: тропонином Т, связанным с тропомиозином и модулирующим контракцию миофибрилл, тропонином I (молекулярная масса — 26 кДа), который ассоциирован

с актином и ингибирует актин-миозиновое взаимодействие, а также тропонином С (молекулярная масса — 18 кДа), основная биологическая роль которого сводится к связыванию ионов  $Ca^{2+}$ , что приводит к ингибированию эффектов тропонина I (Higgins J.P., Higgins J.A., 2003; Kemp M. et al., 2004). Интенсивность взаимодействия молекул тропонинов определяется степенью сатурации, а также концентрацией ионов  $Ca^{2+}$  на сайтах молекулы тропонина С и является чрезвычайно энергозатратным процессом (Katrukha A.G. et al., 1997).

Циркулирующий сTnI обычно подвергается фосфорилированию на участках серин-23 и серин-24 на различных внутриклеточных сайтах, что приводит к возникновению конформационных изменений его молекулы, а интенсивность этого процесса регулируется ионами  $Ca^{2+}$  и степенью ингибирования активности аденозинтрифосфат-(АТФ)азы актиномиозина (Gordon A.M. et al., 2000). Причем именно возникающие конформационные изменения обуславливают способность молекулы сTnI детектироваться моноклональным антителом при проведении аналитических исследований (Katrukha A. et al., 1996). Циркулирующий сTnI также содержит два цистеиновых остатка в положении 80 и 97, оксидация которых ответственна за возможность формирования комплексов с другими молекулами тропонинов (Ingraham R.H., Hodges R.S., 1988).

Циркулирующий сTnT стабилизирует комплекс ТnС/ТnI и фиксируется на филламентах актина-тропомиозина (Olah G.A., Trewkella J., 1994). Взаимодействие сTnТ с сTnI или с ТnС не носит столь устойчивого характера как таковое между сTnI и ТnС в комплексе ТnI/ТnС (Farah C.S., Reinach F.C., 1995; Gordon A.M. et al., 2000). Основные формы циркулирующих сердечных тропонинов приведены в табл. 1.

Ранее предполагалось, что каждая субъединица тропонина кодируется от-

Таблица 1

Основные формы циркулирующих сердечных тропонинов (модифицировано из: Kemp M. et al., 2004)

сТпТ	сТпI
Свободный сТпТ (основная форма)	Комплекс ТпI/С (основная форма)
Комплекс ТпТ/С	Комплекс ТпТ/С
Свободные фрагменты сТпТ	Свободный ТпI (незначительные количества)
Комплекс ТпТ/I (незначительное количество)	Комплекс ТпТ/I (незначительные количества)
	Окисленные/редуцированные формы
	Апо-, моно- и дифосфоформы

дельным геном. В последующем оказалось, что ген-промоутер тропонинов локализован в локусе TNNT2 хромосомы 1q и отвечает за продукцию всех изоформ и субъединиц. При этом разнообразие последних поддерживается механизмом альтернативного сплайсинга (Townsend P.J. et al., 1999). Аминокислотные последовательности скелетных и миокардиальных изоформ тропонинов Т и I существенно различаются между собой, что делает возможным их идентификацию с помощью моноклональных антител. При этом тканевая специфичность тропонина является атрибутом идентификации негомологичных регионов его изоформ (O'Brien P.J. et al., 1997a, b). Так, близкая аминокислотная последовательность тропонина Т и I опосредует устойчивое появление перекрестных реакций при проведении их идентификации. Это является основной причиной сопоставимости тканевой специфичности этих двух изоформ тропонина, что оказалось справедливым как для экспериментальных, так и для клинических исследований (Fredericks S. et al., 2001; 2002). Скелетные и миокардиальные изоформы тропонина С практически идентичны, что исключает их применение как диагностических маркеров. Большинство (95–98%) форм ТпТ и ТпI связаны с миофибриллами в кардиомиоцитах и только 2–5% всех молекул тропонина представляют собой свободно циркулирующие формы.

### Сердечные тропонины как маркеры повреждения кардиомиоцитов

Цитоплазматические изоформы тропонина освобождаются из кардиомиоцитов приблизительно через 4 ч после возникновения потенциально необратимого повреждения, достигают пиковых значений через 12 ч, а структурные тропонины — через 24–48 ч и сохраняются на избыточном уровне в течение 10 сут после манифестации события, а иногда и длительнее (Wallace K.B. et al., 2004).

Именно длительная деградация структурных тропонинов после формирования очага некроза и поддерживает избыточный уровень тропонинов в плазме крови. При этом ответом на инициальное повреждение является высвобождение свободного сТпТ, а затем — связанного в ковалентный комплекс Т/I/С (Maupard S.J. et al., 2000). Использование моноклональных антител против эпитопов молекул различных тропонинов позволило установить, что основной формой высвобождающегося из кар-

диомиоцитов сТпI является комплекс сТпI/ТпС. Причем максимальное количество свободного сТпI высвобождается в очень короткое время непосредственно после повреждения мембраны кардиомиоцита, а паттерн сТпI тесно ассоциирован с продолжительностью периода ишемия/реперфузия (McDonough J.L. et al., 1999). Предполагают, что в плазме крови комплекс Т/I/С диссоциирует на свободный сТпТ и комплекс I/С. Кроме того, циркулирующий сТпI подвержен процессу протеолитической деградации на С- и N-терминальные фрагменты, имеющие более стабильные участки молекулы между положениями 30 и 110 (Katrukha A.G. et al., 1998).

При этом содержание тропонина в плазме крови тесно ассоциировано с объемом инфарктирования миокарда (Antman E.M. et al., 1996). С другой стороны, после проведения реперфузионной терапии оценка содержания тропонина в плазме крови может быть затруднена вследствие реализации феномена «вымывания» (wash-out phenomenon). Вследствие этого оценка уровня тропонина Т и I не рекомендована для идентификации факта микрососудистого эмболизационного поражения миокарда, часто развивающегося в результате неадекватного открытия коронарной инфарктзависимой артерии после тромболитической процедуры, хотя ранее использование тропонинов по этому показанию рассматривалось как возможное (Apple F.S. et al., 1995; Bakkouch A.K. et al., 1999; Sallach S.M. et al., 2004).

### Основные методы детекции уровня сердечных тропонинов в плазме крови

В настоящее время в клинической практике доступны коммерческие системы для автоматизированного измерения концентраций двух основных изоформ миокардиальных тропонинов: сТпI и сТпТ (Adams J.E. et al., 1996; Aartsen W.M. et al., 2000).

Результаты многочисленных доклинических исследований позволили установить, что содержание сТпI и сТпТ в плазме крови в наибольшей мере соответствует требованиям к диагностическим биомаркерам для оценки повреждения и некроза миокарда вследствие ишемии/реперфузии или токсических воздействий в соответствии с рекомендациями Expert Working Group on Biomarkers of Cardiac Drug-Induced Toxicity of the Nonclinical Studies Subcommittee reporting to the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (Wal-

lace K.B. et al., 2004). Так, многие кинетические характеристики обеих изоформ, том числе клиренс, время достижения пиковой концентрации и период полувыведения, являются сопоставимыми (Bertinchant J.P. et al., 2003). Это послужило поводом к появлению рекомендаций International Life Sciences Institute, Health and Environmental Sciences Institute (ILSI-HESI) Biomarker Technical Committee в направлении расширения доклинических исследований в отношении не только диагностического, но и прогностического значения сТпI и сТпТ в популяции пациентов с ИМ. В то же время выбор наиболее оптимального в этом отношении маркера среди сТпI и сТпТ оставался не вполне определенным. В этой связи ILSI-HESI Biomarker Technical Committee Troponin Expert Working Group инициировало проведение дополнительных аналитических исследований, касающихся в основном частоты возникновения перекрестных реакций между сТпI и сТпТ при использовании коммерческих тест-систем различных производителей, а также точности измерений содержания биомаркеров в различных образцах, полученных в эксперименте при моделировании острой и хронической кардиотоксичности с последующим соотношением кинетических характеристик биомаркеров с гистопатологической картиной миокарда. Ожидалось, что проводимые исследования дадут возможность оценить преимущества того или иного биомаркера в доклинических, а затем и в клинических исследованиях. Результаты аналитических исследований показали, что определяемые различия в точности измерения сТпТ в различных образцах являются в основном атрибутами особенностей их получения, хранения и методологии последующего анализа, в том числе связанного с использованием различных антител для идентификации биомаркера. Более того, оказалось, что использование нестандартизированных коммерческих систем иммуноферментного анализа (ИФА) для измерения содержания сТпТ дает различные результаты, влияющие на его прогнозирующую и диагностическую ценность. Кроме того, такие особенности коммерческих ИФА-систем, как частота перекрестных реакций между тропонинами Т и I, чувствительность и специфичность определения последних не могут быть экстраполирующей результатов, полученных в эксперименте на животных (обычно крысы линий Nap Wistar или Sprague — Dawley, макаки Резус или собаки), на условия реальной рутинной клинической практики. С другой стороны экспериментальные исследования показали сопоставимость прогнозирующей ценности положительного результата теста с использованием тропонинов с другими маркерами некроза миокарда (Cummins B., Cummins P., 1987; Bleuel H. et al., 1997). Вместе с тем прогностический потенциал последних уступал тропонинам Т и I (Bachmaier K. et al., 1995; Bertinchant J.P. et al., 2000; 2003). Необходимо отметить, что многие исследователи обращали внимание на то, что диагностические преимуще-

щества определения содержания тропонина в крови перед другими маркерами некроза более четко идентифицировались именно в клинических исследованиях, тогда как в эксперименте прямая корреляция между тяжестью гистопатологических изменений и уровнем сТnI и сТnT не прослеживалась (Bleuel H. et al., 1995; O'Brien P.J. et al., 1997b; Bertinchant J.P. et al., 2003). Необходимо отметить, что после появления высокочувствительных аналитических систем определения уровня сТnI и сТnT четвертого поколения диагностическая ценность элевации последних в первые 120 мин острого не-Q-ИМ стала сопоставимой с таковой у миоглобина и миокардиальной фракции креатинфосфокиназы (МФ-КФК) (Kurz K. et al., 2010). В то же время при проведении многоцентрового исследования, посвященного точности детекции ИМ с помощью биологических маркеров, не выявлено различий относительно чувствительности элевации сТnI и сТnT, измеренных с помощью стандартизованных тест-систем различных производителей (Abbott-Architect для тропонина I, Roche High-Sensitive для тропонина T, Roche для тропонина I, Siemens для тропонина I Ultra, а также Roche для тропонина T в качестве стандартного теста), в том числе и при использовании высокочувствительных методов четвертого поколения, таких как Stratus II analyzer («Dade-Behring Inc.», Марбург, Германия) и Elecsys 2010 system («Boehringer Mannheim Corp.», Гамбург, Германия) для сТnI и сТnT соответственно (Reichlin T. et al., 2009).

### Особенности интерпретации результатов измерения уровня тропонинов в плазме крови

Существование большого количества разнообразных форм сТnI и сТnT в плазме крови оказывает непосредственное влияние на качество проведения измерений концентрации последних. Так, все коммерческие аналитические системы для детекции сТnI базируются в основном на использовании метода ИФА, позволяющего детектировать общий пул сТnI-содержащих молекул, тогда как моноклональные антитела против эпитопов сТnI применяются только с научной целью. Необходимо иметь в виду, что различные формы сТnI, такие как свободный сТnI, а также комплексы T/I/C, I/C и I/T, в плазме крови подвергаются деградации, фрагментации, окислению и фосфорилированию. При этом моноклональные антитела дают возможность эквивалентно детектировать эпитопы свободного сТnI и комплексов, содержащих последний, только при условии, что они не подвергаются модификации *in vivo* (Collinson P.O., Stubbs P.J., 2003). Кроме того, во всех этих ситуациях большое значение приобретает качество референсных материалов, которые у различных производителей могут содержать несопоставимые количества комплекса T/I/C (Christen-

son R.H. et al., 2001). Последнее обстоятельство чаще всего является причиной того, что результаты измерения уровня сТnI с использованием аналитических систем различных производителей дают несопоставимые данные, иногда различающиеся в 20 раз (Katus H.A. et al., 1989; Apple F.S., 1999; Panteghini M., 2000). Ситуация вокруг анализа уровня сТnT более четко определена, поскольку аналитический метод и референсные материалы различных производителей стандартизованы (Collinson P.O. et al., 2003).

Несмотря на существовавшие сложности в оценке уровня сТnI в плазме крови, Национальная академия клинической биохимии (National Academy of Clinical Biochemistry) и Объединенный комитет Европейского кардиологического общества и Американской коллегии кардиологов по пересмотру определения инфаркта миокарда (The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction) рекомендовали использование обеих форм тропонинов (сТnI и сТnT) в качестве наиболее предпочтительных маркеров некроза миокарда при детекции ИМ, поскольку их специфичность и чувствительность по сравнению с другими биологическими маркерами были достоверно выше (Wu A.H. et al., 1999; Alpert J.S. et al., 2000). В последующем ряд медицинских ассоциаций, таких как Национальный институт здоровья и качества медицины Соединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии (National Institute for Health and Clinical Excellence in the United Kingdom), Американская коллегия кардиологов и Американская кардиологическая ассоциация (American College of Cardiology/American Heart Association), а также Европейское кардиологическое общество (European Society of Cardiology), одобрили применение тропонинов обеих форм не только для диагностики ИМ и риска его возникновения у пациентов с ОКС, но и с целью проведения мониторингов эффективности лечения ОКС/ИМ, оценки времени наступления реперфузии и прогнозирования клинических исходов (Braunwald E. et al., 2000; 2002; National Institute for Clinical Excellence, 2000; van der Werf F. et al., 2003).

Обычно в качестве верхнего предела допустимых значений (точка разделения — cut-off point) для сТnI и сТnT используют уровни  $>1,5$  нг/мл и  $>0,1$  нг/мл соответственно при величине нижнего лимита (с учетом 10% биологической вариабельности) для этих величин:  $<0,6$  нг/мл и  $<0,03$  нг/мл соответственно. Точка разделения верхнего лимита допустимых значений позволяет идентифицировать тропонин-позитивных и тропонин-негативных пациентов. Элевация концентраций тропонинов в пределах двух лимитов рассматривается как незначительная, не достигающая уровня диагностической значимости для идентификации ИМ. Действительно, чувствительность тропонинов в отношении верификации ИМ оказалась настолько высокой, что современные ана-

литические системы позволяют детектировать небольшую элевацию содержания тропонинов в плазме крови при ряде заболеваний, непосредственно не ассоциированных с атеротромботическими осложнениями, такими как СН, миокардит, кардиомиопатия, плановая коронарная ангиопластика, легочная гипертензия, тромбоэмболия легочной артерии и др. (табл. 2).

### Основные причины и клиническое значение повышения уровня циркулирующих тропонинов у пациентов с острой и хронической СН

Элевация циркулирующих изоформ тропонинов I и T у пациентов с манифестной дисфункцией миокарда вне ИМ и ОКС первоначально была описана только для хронической СН (Logeart D. et al., 2001; Horwich T.B. et al., 2003; Hudson M.P. et al., 2004; Perna E.R. et al., 2004; Miller W.L. et al., 2007), а затем доказательства, касающиеся указанной возможности, были представлены и для острой СН (Ilva T. et al., 2008). Так, первые доказательства элевации сТnI у пациентов с тяжелой СН были опубликованы в работах E. Missov и C. Calzolari (1995) и E. Missov и соавторов (1997). Исследователи выявили наличие прямой негативной ассоциации между уровнем сТnI в плазме крови и величиной ФВ ЛЖ. Однако необходимо отметить, что для всех случаев, не касающихся некроза миокарда, элевация плазменного пула тропонинов являлась достаточно скромной, достигающей для сТnI и сТnT значений  $<0,1$  мкг/л и  $<0,9$  мкг/л соответственно (Logeart D. et al., 2001; Ilva T. et al., 2008).

Таким образом, элевация уровня тропонинов для пациентов с СН, независимо от ее формы и непосредственно не связанная с острым ИМ, находится в пределах «серой» зоны, не позволяющей верифицировать серьезное атеротромботическое коронарное событие (Hamwi S.M. et al., 2003; Nunes J.P. et al., 2003; Yalaman-chili K. et al., 2004; Giannitsis E., Katus H.A., 2009; Masson S. et al., 2010; Moriates C., Maisel A., 2010).

Частота указанного феномена не так редка. Так, минимальная элевация содержания тропонина I в плазме крови выявлена у 45% пациентов с острой СН, госпитализированных urgently без подтвержденного диагноза ИМ/ОКС, а в когорте больных сепсисом эта величина достигала 85% (Ng S.M. et al., 2001; Wu A.H., 2001). Причем в последующем почти у 60% этих пациентов не получено доказательств существования коронарного атеротромбоза и некроза миокарда при проведении дополнительных исследований.

Клиническое значение факта повышения плазменного пула тропонинов для пациентов с СН без ИМ или ОКС обычно рассматривалось в фокусе повышения риска кардиоваскулярной смерти и других неблагоприятных событий (Perna E.R. et al., 2005; Metra M. et al., 2007). Большинство

**Таблица 2** Основные причины и возможные механизмы элевации циркулирующих тропонинов у пациентов без ИМ (модифицировано из: Jeremias A., Gibson C.M., 2005)

Основные причины повышения содержания тропонинов в плазме крови	Вероятные патофизиологические механизмы
Сепсис	Прямое супрессивное и повреждающее действие провоспалительных цитокинов в отношении кардиомиоцитов Катехоламин-индуцированная цитотоксичность Дисбаланс между поставкой и потребностью в кислороде и субстратах окисления, связанный со снижением перфузионного давления в коронарных артериях
Артериальная гипотензия	Снижение перфузионного давления в коронарных артериях
Гиповолемия	Снижение давления наполнения левого желудочка (ЛЖ), фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) и перфузионного давления в коронарных артериях
Гипертрофия ЛЖ	Субэндокардиальная ишемия
Суправентрикулярные формы тахикардии, включая фибрилляцию/трепетание предсердий	Субэндокардиальная ишемия Дисбаланс между поставкой и потребностью в кислороде и субстратах окисления, связанный со снижением перфузионного давления в коронарных артериях
Интракраниальное кровоизлияние или инсульт	Нарушения автономной регуляции сердечной деятельности с последующим развитием дисбаланса между поставкой и потребностью в кислороде и субстратах окисления
Симпатомиметические средства	Катехоламин-индуцированная цитотоксичность
Вазоспастическая стенокардия	Пролонгирование периода ишемии с формированием зоны некроза
Контузия сердца	Травматическое повреждение миокарда
Электрическая кардиоверсия	Травматическое повреждение миокарда
Инfiltrативные заболевания перикарда	Компрессия миокарда
Химиотерапия	Цитокин-индуцированная цитотоксичность Лекарственная цитотоксичность Прооксидантный стресс
Миокардит	Цитокин-индуцированная цитотоксичность Прооксидантный стресс
Кардиомиопатия	Биомеханический и прооксидантный стресс Цитокин-индуцированная цитотоксичность Избыточная жесткость и напряжение стенки миокарда Дисбаланс между поставкой и потребностью в кислороде и субстратах окисления, связанный со снижением перфузионного давления в коронарных артериях
Перикардит	Цитокин-индуцированная цитотоксичность
Трансплантация сердца	Цитокин-индуцированная цитотоксичность Биомеханический и прооксидантный стресс
СН	Цитокин-индуцированная цитотоксичность Избыточная жесткость и напряжение стенки миокарда
Тромбоз легочной артерии	Избыточная жесткость и напряжение стенки миокарда правого желудочка (ПЖ)
Легочная артериальная гипертензия	Избыточная жесткость и напряжение стенки миокарда ПЖ
Амилоидоз сердца	Не установлены
Хроническая болезнь почек	Не установлены
Физическое перенапряжение	Напряжение стенки миокарда ПЖ и ЛЖ

нической СН широко дискутируется. Так, в ряде исследований вышевысказанное предположение не нашло подтверждения (Metra M. et al., 2007), хотя известны и противоположные результаты (Perna E.R. et al., 2005; Ilva T. et al., 2008). Необходимо отметить, что в большинстве исследований, в которых подтверждение высокой прогностической ценности элевации тропонинов в отношении негативного исхода при хронической СН не получено, в качестве критериев исключения использовались следующие: нарушения ритма, миокардит, клапанный стеноз аорты, сердечная тампонада, расслаивающаяся аневризма аорты, сохраненная ФВ ЛЖ, а также некардиальные причины дисфункции миокарда (Jackson C.E. et al., 2009; Latini R., Masson S., 2009; de Couto G. et al., 2010). Напротив, в исследованиях с менее широкими критериями исключения, например только ИМ/ОКС, прогностический потенциал тропонинов у пациентов с СН, как правило, был доказан (Giannitsis E., Katus H.A., 2009; Kociol R.D. et al., 2010). Единственным спорным утверждением является независимость элевации тропонинов как маркеров кардиоваскулярной смерти по отношению к другим показателям биомеханического стресса и нейрогуморальной активации (Perna E.R. et al., 2005; Sakhuja R. et al., 2007; Ilva T. et al., 2008). Многие исследователи полагают, что наличие коморбидных состояний, способных оказывать самостоятельное влияние на твердые клинические конечные точки, такие как сахарный диабет, нейропатия, тяжелая почечная недостаточность, могут несколько снижать прогностическую ценность тропонинов для пациентов с хронической СН, повышая таковую для других маркеров, например цистатина С, при проведении мультимаркерной диагностики (Yalamanchili K. et al., 2004; Ilva T. et al., 2008; de Couto G. et al., 2010; Iwanaga Y., Miyazaki S., 2010; Kociol R.D. et al., 2010). В то же время в популяции больных с хронической СН после ортотопической трансплантации сердца элевация сТnI ассоциировалась с достоверным повышением содержания МНУП ( $p < 0,001$ ) и систолического давления в легочной артерии ( $p = 0,002$ ), со снижением сердечного индекса ( $p < 0,0001$ ) и повышением риска наступления летального исхода (относительный риск (ОР)=2,05; 95% доверительный интервал (ДИ)=1,22–3,43) (Horwich T.B. et al., 2003). По мнению ряда исследователей, сТnI наряду с провоспалительными цитокинами и МНУП могут рассматриваться в качестве потенциальных маркеров, обеспечивающих отбор донора для трансплантации сердца (Fonarow G.C. et al., 1997; Dronavalli V.B. et al., 2010).

В последнее время некоторые исследователи предлагают проводить мониторинг содержания в плазме крови сТnI и/или сТnT у пациентов с документированной хронической СН с целью дополнительной оценки риска возникновения неблагоприятного прогноза и риска повторных госпитализаций вследствие декомпенсации СН. Причем пул сТnI/сТnT

исследователей полагают, что прогрессирование СН сопровождается интенсификацией процессов кардиоваскулярного ремоделирования, изменением цитоархитектоники и пространственной конфигурации полостей сердца, гипертрофией и апоптозом кардиомиоцитов, экспансией внеклеточного коллагенового матрикса, иногда сопряженного с субэндокардиальной ишемией (Cheng W. et al., 1995; Feng J. et al., 2001; Horwich T.B. et al., 2003). Все эти процессы могут оказывать индуцирующее влияние как на активную секрецию свободной фракции тропонинов I/T, так и на высвобождение связанной с миофибриллами фракции после нарушения структуры мембран кардиомиоцитов (Parrascas M.S., Solaro R.J., 2004). В этой связи предполагалось, что уровень тропонинов должен коррелировать с другими маркерами биомеханического стресса миокарда, особенно с содержанием мозгового натрийуретического пептида (МНУП), N-терминального фрагмента

МНУП (NT-pro-MНУП) и N-терминального фрагмента предсердного натрийуретического пептида (Korff S. et al., 2006). В последующем эта гипотеза нашла свое полное подтверждение в многочисленных клинических исследованиях (Sakhuja R. et al., 2007; Ilva T. et al., 2008). Однако в полной мере патофизиологические причины элевации циркулирующей фракции тропонинов I/T при острой и хронической СН остаются не вполне понятными (Latini R., Masson S., 2009; Aspromonte N. et al., 2010).

**Прогностическое значение детекции элевации тропонинов в плазме крови у пациентов с острой и хронической СН**

Прогностическое значение элевации тропонинов в плазме крови в отношении наступления смертельного исхода при хро-

рассматривается как дополнительный компонент в составе мультимаркерной диагностики, основанной в основном на измерении концентрации МНУП или NT-pro-MHUP в плазме крови. Так, по данным W.L. Miller и соавторов (2007) элевация концентрации в плазме крови сТпТ выше нормального уровня (<0,01 нг/мл) приводила к 3,4-кратному повышению риска наступления летального исхода, потребности в трансплантации сердца или urgentной госпитализации ( $p=0,019$ ). Изолированное повышение концентрации МНУП сопровождалось существенным ухудшением отдаленного прогноза (ОР=5,09;  $p<0,001$ ). При детекции элевации содержания обоих маркеров величина относительного риска возрастала в 8,58 раза ( $p<0,001$ ) (табл. 3). В интерактивной модели авторы исследования установили, что независимо от возраста и гендерной принадлежности риск наступления летального исхода и потребности в трансплантации сердца возрастали наиболее значительно при повышении уровня обоих маркеров в плазме крови. Исследователи пришли к заключению о том, что мониторинг плазменного пула МНУП и сТпТ предоставляет ценную информацию о прогнозе пациентов, позволяя модифицировать стратегию профилактики и лечения, а также своевременно принять решение о переводе больного на лист ожидания для выполнения трансплантации сердца.

В когорте 115 пациентов с тяжелой СН E.R. Repa и соавторы (2004) детектировали элевацию сТпТ у >50% больных. При этом в качестве точки разделения использовали уровень сТпТ >0,02 нг/мл. В пропорциональной модели Кокса удалось продемонстрировать существование тесной ассоциации между превышением указанной концентрации сТпТ и риском прогрессирования СН (ОР=2,1; 95% ДИ=1,1–4,1). Необходимо отметить, что основным критерием включения в исследование явился стабильный функциональный класс СН. Таким образом, авторы заключили, что плазменный пул сТпТ может использоваться в качестве раннего маркера ухудшения течения хронической СН в ближайшей перспективе.

Полагают, что прогнозирующая ценность элевации тропонинов для пациентов с острой СН несколько выше, чем для хронической СН. По данным R. Sakhuja и соавторов (2007) у пациентов с острой СН при точке разделения для сТпТ >0,01 мкг/л ОР наступления смертельного исхода составлял 7,66 (95% ДИ=3,06–17,8) против тропониннегативных пациентов. Вместе с тем, при использовании комбинации двух биомаркеров МНУП и сТпТ прогнозирующая ценность последнего существенно не изменялась (ОР=6,82; 95% ДИ=2,99–16,5). При этом авторы отметили, что специфичность и чувствительность элевации сТпТ в отношении 3- и 12-месячного прогноза для пациентов с острой СН не отличались.

Изучение распространенности и прогностической значимости элевации цир-

кулирующей фракции тропонинов у пациентов ( $n=364$ ) с острой СН, не связанной с ИМ или ОКС, проведено в ходе проспективного многоцентрового исследования FINN-AKVA (Ilva T. et al., 2008). Результаты показали, что в пределах первых 48 ч после госпитализации среди больных с острой СН элевация уровня циркулирующих форм сТпI и сТпТ выше референсных значений регистрировалась в 51,1 и 29,7% случаев соответственно. При этом у тропонинпозитивных пациентов наблюдалось почти двукратное повышение риска возникновения летального исхода на протяжении 6 мес наблюдения (для сТпI ОР=2,0; 95% ДИ=1,2–3,5;  $p=0,01$  и для сТпТ ОР=2,6; 95% ДИ=1,5–4,4;  $p=0,0006$  соответственно). Необходимо отметить, что наряду с элевацией уровня тропонинов в плазме крови независимыми факторами риска наступления неблагоприятного клинического исхода явились цистатин С (ОР=6,3; 95% ДИ=3,2–13,0;  $p<0,0001$ ),  $\log$  концентрации NT-pro-MHUP (ОР=1,4; 95% ДИ=1,0–1,8;  $p=0,03$ ), артериальная гипотензия при госпитализации (снижение артериального давления на 10 мм рт. ст. ниже 100 мм рт. ст. соответствовало ОР=0,9; 95% ДИ=0,8–0,9;  $p=0,0004$ ). Исследователи пришли к заключению о том, что элевация циркулирующей фракции двух основных изоформ тропонинов не является редкой в когорте пациентов с острой СН без ОКС/ИМ. При этом повышение плазменной концентрации сТпI верифицируется более часто по сравнению с сТпТ. Однако, независимо от этого, обе изоформы тропонинов могут рассматриваться как независимые маркеры высокого риска наступления неблагоприятных клинических исходов, включая смерть в пределах 6 мес после начала события. К аналогичным выводам пришли и C.H. Del Carlo и соавторы (2009).

Кроме того, при ранжировании степени элевации тропонинов от нижнего до верхнего квартиля общая смертность за 6 мес наблюдения прогрессивно возрастала (табл. 4), а кривые выживаемости Каплана — Мейера демонстрировали отчетливую тенденцию к расхождению уже

в первые недели после госпитализации вследствие возникновения острой СН. По мнению ряда исследователей, элевация тропонинов в плазме крови является облигатным признаком пациентов с СН, находящимся в критическом состоянии (Guest T.M. et al., 1995; Arlati S. et al., 2000; Ammann P. et al., 2003; Collinson P.O., 2009). При этом, в группе тропонинпозитивных пациентов не только содержание в плазме крови некоторых провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$ , С-реактивный протеин, интерлейкин-6, обычно выше, чем у тропониннегативных лиц, но и краткосрочная выживаемость почти в 4–8 раз ниже (Ammann E.M. et al., 1996; Ammann P. et al., 2003). В целом независимый прогнозирующий потенциал сТпI и сТпТ у пациентов с острой СН к настоящему времени установлен (de Couto G. et al., 2010).

С другой стороны, для популяции пациентов с хронической СН большинство исследований демонстрирует более тесную взаимосвязь уровня тропонинов не столько с выживаемостью и смертностью, сколько с иными клиническими конечными точками, такими как риск декомпенсации СН, потребность в госпитализации или трансплантации сердца (Missov E., Calzolari C., 1995; Missov E. et al., 1997; Setsuta K. et al., 1999; Cardinale D. et al., 2000; Mueller C., 2008), а также показателями кардиогемодинамики (ФВ ЛЖ, систолическое давление в легочной артерии) и маркерами нефропатии (цистатин С) (Horwich T.B. et al., 2003; Aspromonte N. et al., 2010; Iwanaga Y., Miyazaki S., 2010; Kociol R.D. et al., 2010). Хотя ассоциация между превышением уровня сТпI и/или сТпТ с риском наступления летального исхода имеется (La Vecchia L. et al., 2000; Xue C. et al., 2003; Perna E.R. et al., 2004; Miller W.L. et al., 2007; Del Carlo C.H. et al., 2009), при экстраполяции этих сведений на группы пациентов в условиях рутинной клинической практики всегда необходимо принимать во внимание этиологическую природу хронической СН, наличие коморбидных состояний и относиться к полученным данным с известной степенью осторожности (McDonagh T.A.

Таблица 3

Риск возникновения летального исхода или потребности в проведении трансплантации сердца в когорте пациентов с СН и элевацией уровня сТпТ и МНУП в плазме крови: результаты унивариантного анализа (модифицировано из: Miller W.L. et al., 2007)

Показатель	ОР	95% ДИ	p
сТпТ $\geq 0,01$ нг/мл	2,69	1,54–4,72	<0,001
сТпТ >0,03 нг/мл	2,48	1,50–4,12	<0,001
МНУП >110 нг/мл	2,54	1,35–4,78	0,0038

Таблица 4

Соотношение величины общей смертности у пациентов с СН с содержанием циркулирующих тропонинов. Результаты проспективного многоцентрового исследования FINN-AKVA (по данным: Ilva T. et al., 2008)

Тропонины	Содержание в плазме крови, мкг/л	Показатель общей смертности за 6 мес наблюдения, %
сТпI	<0,032	13,5
	0,032–0,088	20,4
	>0,088	26,9
сТпТ	<0,03	14,1
	0,03–0,07	27,8
	>0,07	31,5

et al., 1998; Setsuta K. et al., 2002; Aspromonte N. et al., 2010; Kociol R.D. et al., 2010).

Кроме того, необходимо учитывать и то, что у пациентов с хронической или острой СН при сопутствующей нефропатии, особенно со скоростью клубочковой фильтрации <35 мл/мин·м<sup>2</sup>, уровень циркулирующих тропонинов практически всегда выше референсных значений (Dierkes J. et al., 2000). Причем в данном случае элевация тропонинов также рассматривается как независимый, в том числе и от формы и тяжести дисфункции миокарда, предиктор неблагоприятного прогноза (Dierkes J. et al., 2000; Aviles R.J. et al., 2002; Garcia Erauzkin G., 2008; Resic H. et al., 2009). Тем не менее, несмотря на некоторые сложности с интерпретацией, циркулирующие тропонины способны представлять важную информацию для пациентов с острой и хронической СН вне непосредственной связи с ИМ/ОКС, являясь независимыми предикторами наступления неблагоприятных клинических исходов и негативного прогноза.

### Список использованной литературы

- Aartsen W.M., Pelsers M.M., Hermens W.T. et al.** (2000) Heart fatty acid binding protein and cardiac troponin T plasma concentrations as markers for myocardial infarction after coronary artery ligation in mice. *Pflugers Arch.*, 439(4): 416–422.
- Adams J.E. 3rd, Davila-Roman V.G., Bessey P.Q. et al.** (1996) Improved detection of cardiac contusion with cardiac Troponin I. *Am. Heart J.*, 131(2): 308–312.
- Alpert J.S., Thygesen K., Antman E., Bassand J.P.** (2000) 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.*, 36(3): 959–969.
- Ammann P., Maggiorini M., Bertel O. et al.** (2003) Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 41(11): 2004–2009.
- Antman E.M., Tanasijevic M.J., Thompson B. et al.** (1996) Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*; 335(18): 1342–1349.
- Apple F.S.** (1999) Clinical and analytical standardization issues confronting cardiac troponin I. *Clin. Chem.*, 45(1): 18–20.
- Apple F.S.** (2006) Clinical biomarkers of cardiac injury: cardiac troponins and natriuretic peptides. *Toxicol Pathol.*, 34(1): 91–93.
- Apple F.S., Murakami M.M., Pearce L.A., Herzog C.A.** (2002a) Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation*, 106(23): 2941–2945.
- Apple F.S., Voss E., Lund L. et al.** (1995) Cardiac troponin, CK-MB and myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction and monitoring of reperfusion following thrombolytic therapy. *Clin. Chim. Acta.*, 237(1–2): 59–66.
- Apple F.S., Wu A.H., Jaffe A.S.** (2002b) European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: how to use existing assays clinically and for clinical trials. *Am. Heart J.*, 144(6): 981–986.
- Arlati S., Brenna S., Prencipe L. et al.** (2000) Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med.*; 26(1): 31–37.
- Aspromonte N., Di Tano G., Latini R. et al.** (2010) Role of biomarkers for risk stratification in the tailored follow-up of heart failure patients. *G. Ital. Cardiol. (Rome)*, 11(5 Suppl. 2): 17S–23S.
- Aviles R.J., Askari A.A.T., Lindahl B. et al.** (2002) Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N. Engl. J. Med.*, 346(26): 2047–2052.
- Bachmaier K., Mair J., Offner F. et al.** (1995) Serum cardiac troponin T and creatine kinase-MB elevations in murine autoimmune myocarditis. *Circulation*, 92(7): 1927–1932.
- Bakkouch A.K., Graïne H., Lavoïenne A. et al.** (1999) Evaluation des dosages de la myoglobine et de la troponine Ic sur l'ACS: 18™ (Chiron Diagnostics). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 14(5): 348–353.
- Bassand J.P., Hamm C. W., Ardissino D. et al.; Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology** (2007) Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.*, 28(13): 1598–1660.
- Bertinchant J.P., Polge A., Juan J.M. et al.** (2003) Evaluation of cardiac troponin I and T levels as markers of myocardial damage in doxorubicin-induced cardiomyopathy rats, and their relationship with echocardiographic and histological findings. *Clin. Chim. Acta.*, 329(1–2): 39–51.
- Bertinchant J.P., Robert E., Polge A. et al.** (2000) Comparison of the diagnostic value of cardiac troponin I and T determinations for detecting early myocardial damage and the relationship with histological findings after isoprenaline-induced cardiac injury in rats. *Clin. Chim. Acta.*, 298(1–2): 13–28.
- Bleuel H., Deschl U., Bertsch T. et al.** (1995) Diagnostic efficiency of troponin T measurements in rats with experimental myocardial cell damage. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 47(2–3): 121–127.
- Brandt R.R., Filzmaier K., Hanrath P.** (2001) Circulating cardiac troponin I in acute pericarditis. *Am. J. Cardiol.*, 87(11): 1326–1328.
- Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. et al.** (2002) ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation*, 106(14): 1893–1900.
- Braunwald E., Antman M., Beasley J.W. et al.** (2000) ACC/AHA guidelines for the management of patients E. with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 36(3): 970–1062.
- Brunet P., Oddoze C., Paganelli F. et al.** (2008) Cardiac troponins I and T in hemodialysis patients without acute coronary syndrome. *Int. J. Cardiol.*, 129(2): 205–209.
- Cantwell R.V., Aviles R.J., Bjornsson J. et al.** (2002) Cardiac amyloidosis presenting with elevations of cardiac troponin I and angina pectoris. *Clin. Cardiol.*, 25(1): 33–37.
- Cardinale D., Sandri M.T., Martinoni A. et al.** (2000) Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 36(2): 517–522.
- Cheng W., Li B., Kajstura J. et al.** (1995) Stretch-induced programmed myocyte cell death. *J. Clin. Invest.*, 96(5): 2247–2259.
- Christenson R.H., Duh S.H., Apple F.S. et al.** (2001) Standardisation of cardiac troponin I assays: round Robin of ten candidate reference materials. *Clin. Chem.*, 47(3): 431–437.
- Collinson P.O.** (2009) Cardiac markers. *Br. J. Hosp. Med. (Lond.)*, 70(6 MMC Suppl.): M84–87.
- Collinson P.O., Stubbs P.J.** (2003) Are troponins confusing? *Heart*, 89(3): 1285–1287.
- Collinson P.O., Stubbs P.J., Kessler A.C.** (2003) Multicentre evaluation of the diagnostic value of troponin T, CKMB mass, and myoglobin for assessing patients with suspected acute coronary syndromes in routine clinical practice. *Heart*; 89(3): 280–286.
- Cummins B., Cummins P.** (1987) Cardiac specific troponin-I release in canine experimental myocardial infarction: development of a sensitive enzyme-linked immunoassay. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 19(10): 999–1010.
- de Couto G., Ouzounian M., Liu P.P.** (2010) Early detection of myocardial dysfunction and heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.*, 7(6): 334–344.
- Del Carlo C.H., Pereira-Barretto A.C., Casaró-Strunz C.M. et al.** (2009) Cardiac troponin T for risk stratification in decompensated chronic heart failure. *Arq. Bras. Cardiol.*, 92(5): 372–380.
- Dierkes J., Domröse U., Westphal S. et al.** (2000) Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation*, 102(16): 1964–1969.
- Dronavalli V.B., Banner N.R., Bonser R.S.** (2010) Assessment of the potential heart donor: a role for biomarkers? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 56(5): 352–361.
- Farah C.S., Reinach F.C.** (1995) The troponin complex and regulation of muscle contraction. *FASEB J.*, 9(9): 755–767.
- Feng J., Schaus B.J., Fallavollita J.A. et al.** (2001) Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation*, 103(16): 2035–2037.
- Fonarow G.C., Stevenson L.W., Walden J.A. et al.** (1997) Impact of a comprehensive heart failure management program on hospital readmission and functional status of patients with advanced heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 30(3): 725–732.
- Fredericks S., Merton G.K., Lerena M.J. et al.** (2001) Cardiac troponins and creatine kinase content of striated muscle in common laboratory animals. *Clin. Chim. Acta*, 304(1–2): 65–74.
- Fredericks S., Murray J.F., Carter N.D. et al.** (2002) Cardiac troponin T and creatine kinase MB content in skeletal muscle of the uremic rat. *Clin. Chem.*, 48: 859–868.
- García Erauzkin G.** (2008) The value of troponin T as a marker of ischemic heart disease in renal insufficiency. *Nefrologia*, 28(Suppl. 6): 113–118.
- Giannitsis E., Katus H.A.** (2003) 99<sup>th</sup> percentile and analytical imprecision of troponin and creatine kinase-mb mass assays: an objective platform for comparison of assay performance. *Clin. Chem.*, 49(8): 1248–1249.
- Giannitsis E., Katus H.A.** (2009) Troponins and high-sensitivity troponins as markers of necrosis in CAD and heart failure. *Herz*, 34(8): 600–606.
- Gordon A.M., Homsher E., Regnier M.** (2000) Regulation of contraction in striated muscle. *Physiol Rev.*, 80(2): 853–924.
- Guest T.M., Ramanathan A.V., Tuteu P.G. et al.** (1995) Myocardial injury in critically ill patients. A frequently unrecognized complication. *JAMA*, 273(24): 1945–1949.
- Hamwi S.M., Sharma A.K., Weissman N.J. et al.** (2003) Troponin-I elevation in patients with increased left ventricular mass. *Am. J. Cardiol.*, 92(1): 88–90.
- Hasdemir C., Shah N., Rao A.P. et al.** (2002) Analysis of troponin I levels after spontaneous implantable cardioverter defibrillator shocks. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 13(2): 144–150.
- Higgins J.P., Higgins J.A.** (2003) Elevation of cardiac troponin I indicates more than myocardial ischemia. *Clin. Invest. Med.*, 26(3): 133–147.
- Horwich T.B., Patel J., MacLellan W.R., Fonarow G.C.** (2003) Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*, 108(7): 833–838.
- Hudson M.P., O'Connor C.M., Gattis W.A. et al.** (2004) Implications of elevated cardiac troponin T in ambulatory patients with heart failure: a prospective analysis. *Am. Heart J.*, 147(3): 546–552.
- Iva T., Lassus J., Siirilä-Waris K., Melin J. et al.** (2008) Clinical significance of cardiac troponins I and T in acute heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 10(8): 772–779.
- Ingraham R.H., Hodges R.S.** (1988) Effects of Ca<sup>2+</sup> and subunit interaction on surface accessibility of cysteine residues of cardiac troponin. *Biochemistry*; 27(16): 5891–5898.
- Iwanaga Y., Miyazaki S.** (2010) Heart failure, chronic kidney disease, and biomarkers — an integrated viewpoint. *Circ. J.*, 74(7): 1274–1282.

- Jackson C.E., Dalzell J.R., Gardner R.S.** (2009) Prognostic utility of cardiac troponin in heart failure: a novel role for an established biomarker. *Biomark Med.*, 3(5):483–493.
- Jeremias A., Gibson C.M.** (2005) Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann. Intern. Med.*, 142(9): 786–791.
- Katrakha A., Severina M., Bereznikova A. et al.** (1996) Phosphorylation of human cardiac troponin I by protein kinase A affects its immunological activity. In: *Proceedings, International Congress of Clinical Enzymology, 13–16 July 1996, Cambridge, UK*; 24.
- Katrakha A.G., Bereznikova A.V., Easakova T.V. et al.** (1997) Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. *Clin. Chem.*, 43(8 Pt. 1): 1379–1385.
- Katrakha A.G., Bereznikova A.V., Filatov V.L. et al.** (1998) Degradation of cardiac troponin I: implication for reliable immunodetection. *Clin. Chem.*, 44(12): 2433–2440.
- Katus H.A., Remppis A., Loozer S. et al.** (1989) Enzyme linked immunoassay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 21(12): 1349–1353.
- Kemp M., Donovan J., Higham H., Hooper J.** (2004) Biochemical markers of myocardial injury. *Br. J. Anaesth.*, 93(1): 63–73.
- Kociol R.D., Pang P.S., Gheorghiadu M. et al.** (2010) Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 56(14): 1071–1078.
- Kontos M.C., Fritz L.M., Anderson F.P. et al.** (2003) Impact of the troponin standard on the prevalence of acute myocardial infarction. *Am. Heart J.*, 146(3): 446–452.
- Korff S., Katus H.A., Giannitsis E.** (2006) Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart*, 92(7): 987–993.
- Kurz K., Giannitsis E., Becker M. et al.** (2010) 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.*, 100(3): 209–215.
- La Vecchia L., Mezzana G., Zanolla L. et al.** (2000) Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J. Heart Lung Transplant.*, 19(7): 644–652.
- Labarrere C.A., Nelson D.R., Cox C.J. et al.** (2000) Cardiac-specific troponin I levels and risk of coronary artery disease and graft failure following heart transplantation. *JAMA*, 284(4): 457–464.
- Latini R., Masson S., Anand I.S. et al.; Val-HeFT Investigators** (2007) Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation.*, 116(11): 1242–1249.
- Latini R., Masson S.** (2009) Biomarkers of myocyte injury in heart failure. *Heart Fail Clin.*, 5(4): 529–536.
- Logeart D., Beyne P., Cusson C. et al.** (2001) Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. *Am. Heart J.*, 141(2): 247–253.
- Masson S., Latini R., Anand I.S.** (2010) An update on cardiac troponins as circulating biomarkers in heart failure. *Curr. Heart Fail. Rep.*, 7(1): 15–21.
- Maynard S.J., Mentown I.B.A., Adgey A.A.** (2000) Troponin T or troponin I as cardiac markers in ischaemic heart disease. *Heart*, 83(4): 371–373.
- McDonagh T.A., Robb S.D., Murdoch D.R. et al.** (1998) Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet*, 351(9095): 9–13.
- McDonough J.L., Arrell D.K., Van Eyk J.E.** (1999) Troponin I degradation and covalent complex formation accompanies myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Circ. Res.*, 84(1): 9–20.
- Metra M., Nodari S., Parrinello G. et al.** (2007) The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur. J. Heart Fail.*, 9(8): 776–786.
- Miettinen K.H., Eriksson S., Magga J. et al.** (2008) Clinical significance of troponin I efflux and troponin autoantibodies in patients with dilated cardiomyopathy. *J. Card Fail.*, 14(6): 481–488.
- Miller W.L., Hartman K.A., Burritt M.F. et al.** (2007) Serial biomarker measurements in ambulatory patients with chronic heart failure: the importance of change over time. *Circulation*, 116(3): 249–257.
- Missov E., Calzolari C.** (1995) Elevated cardiac troponin I in some patients with severe congestive heart failure. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 27: A405.
- Missov E., Calzolari C., Pau B.** (1997) Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation*, 96(9): 2953–2958.
- Moriates C., Maisel A.** (2010) The utility of biomarkers in sorting out the complex patient. *Am. J. Med.*, 123(5):393–399.
- Morrow D.A., Cannon C.P., Jesse R.L. et al.** (2007) National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation*, 115(13): e356–375.
- Mueller C.** (2008) Risk stratification in acute decompensated heart failure: the role of cardiac troponin. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, 5(11): 680–681.
- National Institute for Clinical Excellence** (2000) Guidelines on the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in the treatment of acute coronary syndromes. Technology Appraisal Guidance No. 12. National Institute for Clinical Excellence, London.
- Ng S.M., Krishnaswamy P., Morrissey R. et al.** (2001) Mitigation of the clinical significance of spurious elevations of cardiac troponin I in settings of coronary ischemia using serial testing of multiple cardiac markers. *Am. J. Cardiol.*, 87: 994–999.
- Nunes J.P., Mota Garcia J.M., Farinha R.M. et al.** (2003) Cardiac troponin I in aortic valve disease. *Int. J. Cardiol.*, 89(2–3): 281–285.
- O'Brien P.J., Dameron G.W., Beck M.L. et al.** (1997a) Cardiac troponin T is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals. *Lab. Anim. Sci.*, 47(5): 486–495.
- O'Brien P.J., Landt Y., Ladenson J.H.** (1997b) Differential reactivity of cardiac and skeletal muscle from various species in a cardiac troponin I immunoassay. *Clin. Chem.*, 43(12): 2333–2338.
- Olah G.A., Trewella J.** (1994) A model structure of the muscle protein complex 4Ca<sup>2+</sup>-troponin C-troponin I derived from small angle scattering data: implication for regulation. *Biochemistry*, 33(43): 1280–1286.
- Panteghini M.** (2000) Present issues in the determination of troponins and other markers of cardiac damage. *Clin. Biochem.*, 33(3): 161–166.
- Parmacek M.S., Solaro R.J.** (2004) Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 47(3): 159–176.
- Perna E.R., Macin S.M., Cimbaro Canello J.P. et al.** (2006) Importance of early combined N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin T measurements for long-term risk stratification of patients with decompensated heart failure. *J. Heart Lung Transplant.*, 25(10): 1230–1240.
- Perna E.R., Macin S.M., Cimbaro Canello J.P. et al.** (2005) Minor myocardial damage detected by troponin T is a powerful predictor of long-term prognosis in patients with acute decompensated heart failure. *Int. J. Cardiol.*, 99(2): 253–261.
- Perna E.R., Macin S.M., Canello J.P. et al.** (2004) Ongoing myocardial injury in stable severe heart failure: value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification. *Circulation*, 110(16): 2376–2382.
- Rajappa M., Sharma A.** (2005) Biomarkers of cardiac injury: an update. *Angiology*, 56(6): 677–691.
- Reichlin T., Hochholzer W., Bassetti S. et al.** (2009) Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N. Engl. J. Med.*, 361(9): 858–867.
- Resić H., Ajanović S., Kukavica N. et al.** (2009) Plasma levels of brain natriuretic peptides and cardiac troponin in hemodialysis patients. *Bosn. J. Basic Med. Sci.*, 9(2): 137–141.
- Rifai N., Douglas P.S., O'Toole M. et al.** (1999) Cardiac troponin T and I, echocardiographic [correction of electrocardiographic] wall motion analyses, and ejection fractions in athletes participating in the Hawaii Ironman Triathlon. *Am. J. Cardiol.*, 83(7): 1085–1089.
- Sakhuja R., Green S., Oestreicher E.M. et al.** (2007) Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and troponin T for prediction of mortality in acute heart failure. *Clin. Chem.*, 53(3): 412–420.
- Sallach S.M., Nowak R., Hudson M.P. et al.** (2004) A change in serum myoglobin to detect acute myocardial infarction in patients with normal troponin I levels. *Am. J. Cardiol.*, 94(7): 864–867.
- Setsuba K., Seino Y., Ogawa T. et al.** (2002) Use of cytosolic and myofibrillar markers in the detection of ongoing myocardial damage in patients with chronic heart failure. *Am. J. Med.*, 113(9): 717–722.
- Setsuba K., Seino Y., Takahashi N. et al.** (1999) Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 84(5): 608–611.
- Shmilovich H., Danon A., Binah O. et al.** (2007) Autoantibodies to cardiac troponin I in patients with idiopathic dilated and ischemic cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.*, 117(2): 198–203.
- Smith S.C., Ladenson J.H., Mason J.W., Jaffe A.S.** (1997) Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation*, 95(1): 163–168.
- The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction** (2000) Myocardial infarction redefined — a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur. Heart J.*, 21(18): 1502–1513.
- Thygesen K., Alpert J.S., White H.D.; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction** (2007) Universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 28(20): 2525–2538.
- Townsend P.J., Farza H., MacGeoch C. et al.** (1999) Human cardiac troponin T: identification of fetal isoforms and assignment of the TNNT2 locus to chromosome 1q. *Genomics*, 21(2): 311–316.
- Van der Werf F., Ardissino D., Betriu A. et al.; Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology** (2003) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.*, 24(1): 28–66.
- Wallace K.B., Hausner E., Herman E. et al.** (2004) Serum troponins as biomarkers of drug-induced cardiac toxicity. *Toxicol. Pathol.* 32(1): 106–121.
- Wu A.H.** (2006) Cardiac troponin: friend of the cardiac physician, foe to the cardiac patient? *Circulation*, 114(16): 1673–1675.
- Wu A.H.** (2001) Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med.*, 27(6): 959–961.
- Wu A.H., Apple F.S., Gibler W.B. et al.** (1999) National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery disease. *Clin. Chem.*, 45(7): 1104–1121.
- Xue C., Yu H., Li R. et al.** (2003) Clinical significance of serum cardiac troponin T in patients with congestive heart failure. *Chin. Med. J.*, 116: 469–471.
- Yalamanchili K., Sukhija R., Aronow W.S. et al.** (2004) Prevalence of increased cardiac troponin I levels in patients with and without acute pulmonary embolism and relation of increased cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol.*, 93(2): 263–264.

## Серцеві тропоніни як маркери тяжкості міокардіальної дисфункції та несприятливого прогнозу у пацієнтів із серцевою недостатністю (огляд літератури)

О.Є. Березін

**Резюме.** В огляді обговорюється прогностична роль маркерів міокардіального ураження у пацієнтів із гострою та хронічною серцевою недостатністю. Наводяться дані про основні причини та механізми виникнення помірної елевації концентрації тро-

понінів у плазмі крові у хворих із дисфункцією міокарда.

**Ключові слова:** маркери ураження міокарда, тропоніни, серцева недостатність, прогноз.

## Cardiac troponins as markers of both myocardial dysfunction severity and unfavorable prognosis in heart failure patients (review)

A.E. Berezin

**Summary.** Review is considered prognostic value of myocardial damage markers in pa-

tients with both acute and chronic heart failure. It has provided some data around basic causes and mechanisms of moderated elevation of cardiac troponins in plasma of myocardial dysfunction patients.

**Key words:** markers of myocardial damage, troponins, heart failure, prognosis.

### Адрес для переписки:

Березин Александр Евгеньевич  
69121, Запорожье, а/я 6323  
Запорожский государственный  
медицинский университет,  
кафедра внутренних болезней № 2

Получено 10.12.2010

## Реферативна інформація

### Новое перспективное направление в регенеративной медицине



В связи с отсутствием у большинства тканей человеческого организма способности к спонтанной регенерации, любые достижения в области регенеративной медицины могут послужить улучшению качества лечения пациентов.

Группой ученых из Израильского медицинского центра Beth Israel Deaconess (Beth Israel Deaconess Medical Center) и Дана-Фарбер/Бостонского центра детской онкологии и гематологии (Dana-Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center), США, открыт принципиально новый метод стимулирования роста здоровой ткани с многообещающим потенциалом практического применения.

Результаты совместной работы опубликованы онлайн в «Proceedings of the National Academy of Sciences».

Регенерация тканей — процесс, который до настоящего времени остается не до конца выясненным, однако ранее проведенные исследования показали, что эндотелиальные клетки интимы сосудов играют ключевую роль в процессах тканевого роста. Известно также, что эндотелиальные клетки продуцируют активные химические вещества под названием эпоксиэйкозотриеновые кислоты (epoxyeicosatrienoic acids — EETs), стимулирующие ангиогенез при тканевом повреждении.

В исследовании изучали характер воздействия EETs на органную и тканевую регенерацию. С этой целью создано 7 экспериментальных моделей на лабораторных животных для целевого изучения регенерации тканей печени, почек и легких, заживления раневых повреждений и васкуляризации роговицы и сетчатки. В ходе эксперимента применяли генетические и фармакологические методики варьирования уровней EETs у животных, что впервые позволило продемонстрировать *in vivo* влияние фармакологической модуляции EETs на процессы органной регенерации. Применение синтетических EETs стимулировало тканевую регенерацию у исследуемых животных, соответственно, снижение уровня EETs (путем изменения экспрессии генов или снижения доз применяемых EETs) тормозило регенерацию тканей.

Выявлено также, что белки под названием «ингибиторы растворимой эпоксидгидролазы» (soluble epoxide hydrolase — sEH), известные своими свойствами повышать уровни EETs, стимулируют регенерацию тканей печени и почек (sEH является основным метаболизирующим ферментом EETs).

Полученные данные предлагают патофизиологически обоснованное применение ингибиторов sEH в качестве новых терапевтических методов лечения пациентов с целым рядом заболеваний. Данные методы могут быть применимы у больных

печеночной недостаточностью, развившейся вследствие травматических повреждений печени, и у лиц с заболеваниями, обусловленными незрелостью легочной ткани, например бронхолегочной дисплазией. Кроме того, эффективным может быть применение и топических форм ингибиторов EETs для ускорения заживления раневых поверхностей.

Авторы полагают, что EETs стимулируют тканевую регенерацию посредством стимуляции ангиогенеза, в частности посредством синтеза фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF), стимулирующего сосудистый рост. Как и предполагали ученые, искусственное понижение уровня VEGF у мышей в ходе эксперимента нивелировало стимулирующие регенеративные эффекты EETs.

Открытие роли EETs в процессах тканевой регенерации может иметь ключевое значение при разработке терапевтических методик регенеративной медицины, в частности, по восстановлению тканей печени, почек и легких. Поскольку заболевания данных органов являются одними из основных причин заболеваемости и смертности населения, возможность воздействовать на регенерацию здоровой ткани органа может иметь важное практическое значение.

Полученные данные могут найти применение также при терапии заболеваний или физических дефектов, сопровождающихся потерей специфических клеток в других органах и системах, например, нервной или иммунной.

Авторы подчеркивают важность выяснения воздействия EETs на другие факторы, помимо VEGF, в процессах регенерации тканей. Кроме того, выявленные позитивные эффекты EETs должны быть тщательно оценены в аспекте установленных канцерогенных свойств EETs, в частности их способности стимулировать опухолевый рост в экспериментальных моделях на животных.

Ряд клинических исследований, которые проводятся в настоящее время по изучению эффектов ингибиторов EETs, отличных от влияния на органную регенерацию или заживление ран, очевидно, смогут предоставить информативные данные о безопасности повышения уровня EETs в организме человека.

Предложенная методика применения синтетических EETs для стимуляции заживления раневых повреждений требует дальнейшего изучения в клинических исследованиях для оценки возможных терапевтических эффектов и возможного риска практического применения данных соединений.

**Beth Israel Deaconess Medical Center** (2013) Promising new direction for organ regeneration and tissue repair. ScienceDaily, August 1 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2013/07/130731122833.htm>).

**Panigrahy D., Kalish B.T., Huang S. et al.** (2013) Epoxyeicosanoids promote organ and tissue regeneration. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. July 29 [Epub ahead of print].

Ольга Федорова