

УДК 577.152.34:616.006

В.В. Вельков

## РЕВОЛЮЦИЯ В КАРДИОЛОГИИ — ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОЕ ИЗМЕРЕНИЕ КАРДИАЛЬНЫХ ТРОПОНИНОВ: “ТРОПОНИН-ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ” БОЛЬШЕ НЕТ

ЗАО “ДИАКОН”, г. Пущино, Московская область

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

“Представьте себе биомаркер, который с высокой клинической чувствительностью способен диагностировать острый инфаркт миокарда (ОИМ) в течение двух 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), притом, 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 так же 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 очковтирательство, 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?” [2].

Первое, что приходит в голову, когда это 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 тестах 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 литр!*) и находящиеся ниже значений, соответствующих 99-й перцентили здоровой популяции. Точность при этом отличная — коэффициент вариации (CV)  $\leq 10\%$ . В итоге, кардиальные тропонины обнаруживаются почти у 100% здоровых людей [3].

**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) уровня 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 проблемам, с этим связанным [23]. С другой стороны, большинство пациентов, поступающих в стационар с острой сердечной болью, в действительности не страдают ИМ, но могут иметь высокий его риск развития [9].

Основной недостаток современных тестов для определения тропонинов — недостаток чувствительности в первые часы развития ОИМ из-за их низкого циркулирующего уровня.

**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 сТnТ имел нижний предел определения (НПО) 500 нг/л, при этом для дифференциации между ИМ и нестабильной стенокардией использовался уровень в диапазоне 500–1000 нг/л [38].

Однако неожиданно обнаружилось, что многие (от 12 до 39%) “КК-МВ-отрицательные па-

циенты” одновременно являются “тропонин-положительными” [53]. 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 [29, 67].

Затем возник вопрос, какой пограничный уровень тропонинов должен 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 [39, 61]. Собственно, именно это и привело к пересмотру диагностических критериев ИМ Всемирной Организацией Здравоохранения еще в 1979 г. [65]. Новые критерии ИМ, наряду с другими диагностическими признаками, устанавливали, что *любая* степень миокардиального некроза, вызванного ишемией, должна обозначаться как ИМ” [4].

Но разве любые тесты на тропонин определяют любую его концентрацию? Нет. И так ли уж важна низкая концентрация тропонинов? Несомненно, да. Еще в 2001 г. было обнаружено, что при ОКС даже, казалось бы, незначительное повышение уровня 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 [61].

Затем, при использовании сТnT теста третьего поколения (НПО при CV <10% — 0,3 мкг/л, 99-я перцентиль >0,01 мкг/л), при обследовании 3557 лиц общей популяции повышенный уровень сТn наблюдался у 0,7% человек. Оказалось, что у таких лиц повышение тропонина  $\geq 0,01$  нг/л связано как с клинической вариабельностью, так с кардиальными аномалиями, обнаруживаемыми с помощью МРТ. В целом было установлено, что такой повышенный уровень сТn *независимо* и положительно связан: 1) с более старшим возрастом; 2) черной расой; 3) мужским полом; 4) с уровнем коронарного кальция (компьютерная томография); 5) с повышенными маркерами застойной сердечной недостаточности; 6) с гипертрофией левого желудочка; 7) с сахарным диабетом; 8) с хроническими болезнями почек (ХБП). Авторы сделали вывод, что “*в общей популяции, у лиц без сердечной недостаточности, гипертрофии левого желудочка, ХБП или СД повышение сТnT встре-*

*чается редко, что указывает на то, что верхний нормальный предел иммунологического определения тропонинов должен быть <0,01 мкг/л. Даже минимально повышенный сТnT может говорить о субклиническом повреждении сердца и иметь важное клиническое применение...*” [84].

**Что такое высокочувствительный тест?** Чувствительность и специфичность коммерческих диагностических наборов предполагает, что нормальный уровень аналита не превышает 99-й перцентили (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 CV меньше 10%. Чем меньше значения CV, тем меньше отличия при повторных измерениях в одном и том же образце, тем выше точность и тем меньше положительных диагнозов [60].

“Обычные” тесты из-за низкой чувствительности уровень тропонинов ниже 99-й перцентили не определяют, hs-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 нижний предел определения (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 перцентиль) [8, 14–16].

**Нс-сТn тесты: чувствительные, высокочувствительные и ультрачувствительные.** В настоящее время в отношении hs-сТn 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 взаимодействующие 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, реально имеют различную чувствительность. В частности, они сильно различаются по способности точно измерять низкий уровень тропонина в здоровой популяции. У одних таких тестов интервал нормальных значений (99-я перцентиль,  $CV \leq 10\%$ ) относительно широк, у других — узок.

Существуют различия и в определении “нормального референтного уровня тропонинов” (99-я перцентиль). Согласованных критериев высокочувствительных тропониновых тестов нет, но некоторые авторы считают, что ими могут быть: 1) способность измерять концентрацию тропонинов в большинстве образцов (>80%) здоровой референтной популяции; 2) концентрацию тропонинов, определяемую с  $CV \leq 10\%$ , должна быть значительно ниже значений 99-й перцентили для здоровой популяции [14].

Аналитические характеристики некоторых “обычных” и hs-cTn тестов [31] приведены в табл. 1.

Так что, в отличие от практически всех “привычных” аналитов, таких как глюкоза, холестерин, АЛАТ, АсАТ и др., “нормальный” уровень

тропонинов в разных тестах разный, что, мягко говоря, весьма необычно [14].

Рассмотрим, что такое “нормальный уровень тропонинов”, и как он зависит от аналитических характеристик конкретных высокочувствительных тестов.

#### Нормальный уровень кардиальных тропонинов.

- *Hs-cTnI ZeptX System (Singlex)*. Ультрочувствительный тест, основанный на детекции флуоресценции по одиночным фотонам [79]. НПО — 0,2 нг/л,  $CV_{10\%}$  — 1,8 нг/л, медианное значение 99-й перцентили (у 88 здоровых лиц) — 7 нг/л [87]. 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 [88, 89]. Впоследствии были обнаружены вариации уровня тропонинов — как кратковременные (часы) в диапазоне от +46% до -32%, так и долговременные (8 недель) в диапазоне от +81% до -45% [90].

- *Прототип метода hs-cTnI, Beckman Coulter*. Обследованы 542 здоровых человека (319 мужчин, возраст  $59,9 \pm 11,8$  лет, и 213 женщин, возраст  $59,8 \pm 13,1$  лет). Нормальный уровень cTnI составил 3,3 нг/л ( $CV=10\%$ ) и 1,6 нг/л ( $CV=20\%$ ). В целом, cTn качественно обнаруживался у более, чем

Таблица 1

**Аналитические характеристики высокочувствительных тестов для определения сердечных тропонинов (по состоянию на декабрь 2010 г., данные Международной Федерации Клинической Химии) [31]**

Тест	Нижний предел определения, мкг/л	99-я перцентиль, мкг/л	10% CV, мкг/л
Abbott AxSYM ADV	0,02	0,04	0,16
Abbott ARCHITECT	<0,01	0,026	0,032
Abbott 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	NA
Inverness Biosite Triage (r)	0,01	0,056	NA
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 hscTnT	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

95% здоровых лиц и мог быть количественно оценен у 80% индивидов. Медианный уровень сTnI у здоровых лиц старше 60 лет составлял 3,2 нг/л (99-я перцентиль). Распределение уровня сTnI 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 сTnT=30 нг/л для диагностики ИМ, чувствительность теста составляла 96,3%, специфичность — 96,3%. 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. 1–3 [17, 45, 82].

• *Access AccuTnI, Beckman–Coulter.* В исследовании PIVUS [17] наблюдалось 1005 пожилых лиц, как ранее не имевших ССЗ, так и поступивших с ОКС. НПО — 0,006 мкг/л (6 нг/л), уровень соответствующий 99-й перцентили — в диапазоне 44–28 нг/л (рис. 3).

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

**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 [24].

2. *Апоптоз, или запрограммированная смерть клеток.* Апоптоз на фоне сохраненной целост-

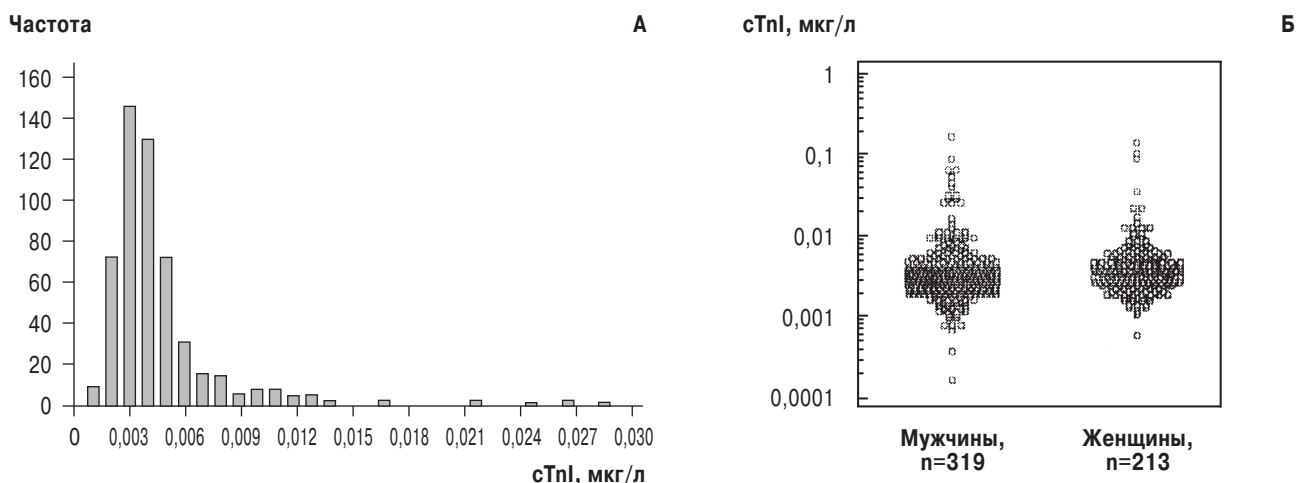


Рис. 1. Значения концентрации сTnI в общей популяции [82]: А — распределение уровня сTnI в здоровой референтной популяции (n=542); Б — уровень сTnI у мужчин и женщин в здоровой референтной популяции (n=542)

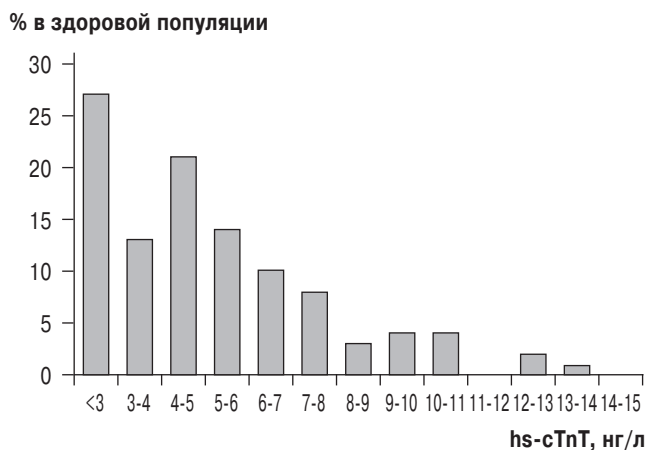


Рис. 2. Значения концентрации сTnT в общей популяции [45]

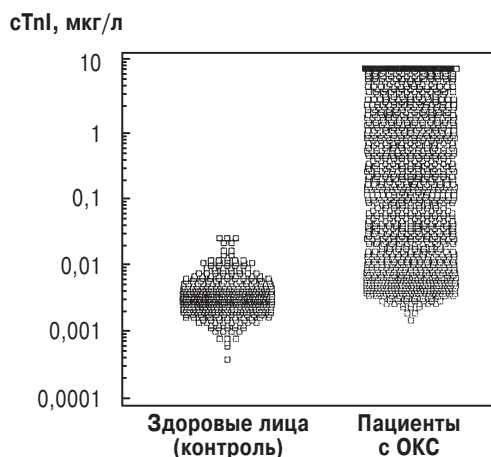


Рис. 3. Значения концентрации сTnI в общей популяции и у пациентов с ОКС разной степени тяжести [17]

ности клеточных мембран связан с активацией каспаз, вызывающих деградацию структурных белков миокарда, что может приводить к высвобождению тропонинов в кровотоки [62].

3. *Нормальный метаболизм миоцитов.* Указания на то, что при этом в кровотоки могут выходить тропонины, были получены при изучении метаболизма  $C^{14}$ -меченных молекул ДНК в клетках миокарда. Проводилось длительное наблюдение за лицами, у которых было зафиксировано включение  $C^{14}$  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 кровотоки. Полагают, что разработка препаратов, стимулирующих регенерацию кардиомиоцитов, может быть весьма перспективной для терапии некоторых патологий сердца [10].

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 [25]. Так, к образованию продуктов деградации тропонина может вести 15-минутная “мягкая” ишемия [54].

5. *Повышенная проницаемость клеточных стенок.* Обратимое повреждение мембран кардиомиоцитов при напряжении миокарда или при ишемии позволяет тропонинам цитозоля выходить в кровотоки. 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 притом в отсутствие повышения лактата, что указывает на то, что выход тропонинов в кровотоки может иметь место и без ишемии или некроза [21].

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 [76].

**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 уровень hs-cTnT превышал 14 пг/мл. В других случаях уровень hs-cTnT составлял: 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. Самый высокий уровень hs-cTnT был 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 микрэмболизацией 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” [46].

2. *Почему тропонины выходят в кровотоки при сепсисе?* Причины этого неясны, хотя показано, что в этом процессе чувствуют шапероны и фактор некроза опухолей-альфа [7].

3. *Почему тропонины выходят в кровотоки при почечной недостаточности?* Показано, что это непосредственно связано не со снижением ренальной экскреции как таковой, а скорее с образованием токсических соединений [7].

Все эти данные открыли возможность скрининга повышенного уровня 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 T 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% лиц моложе 40 лет и у 57,6% лиц старше 60 лет.

За время наблюдения гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) развилась у 7,5% лиц, имевших hs-cTnT <3 нг/л и у 48,1% лиц с уровнем hs-cTnT >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 кватили hs-cTnT” составляла 1,9%, а “в верхней” — 28,4%. После поправок на традиционные факторы риска, наличие ХБП, на уровень С-реактивного белка и NT-proBNP, повышенный hs-cTnT оказался независимым предиктором общей смертности с отношением рисков 2,8 (1,4–5,2). Авторы заключили, что “в исследованной когорте уровень cTnT, обнаруженный с помощью высокочувствительного теста, был связан со **структурным** заболеванием сердца и последующим риском смертности от всех причин” [51].

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-cTnT проводили в начале наблюдения (1989–1990 гг.) и через 2–3 года (у 2918 лиц). Повышенный уровень hs-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-cTnT (>12,9 нг/л) количество неблагоприятных событий на 100 человек в год составило: 1) *по сердечной недостаточности* — 6,4 (у лиц с недетектируемым уровнем тропонина — 1,6; отношение рисков OR=2,48); 2) *по кардиоваскулярной смертности* — 4,8 (у лиц с недетектируемым уровнем тропонина — 1,1; отношение рисков — 2,91).

У лиц с исходно детектированным hs-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 концентрацией hs-cTn, Т может быть модифицируемым*”. Авторы делают важнейший вывод: “*В данной когорте пожилых лиц, не имевших сердечной не-*

*достаточности, исходный уровень cTnT и его изменения, измеренные с помощью высокочувствительного метода, значительным образом связаны с вероятностью сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти*” [22].

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 повышенным уровнем hs-cTnT и наличием сердечной недостаточности. Детектируемый уровень тропонина Т (>3 нг/л) обнаружен у 66,5% пациентов. После статистической обработки со всеми поправки оказалось, что у лиц с самым высоким уровнем тропонина Т (>14 нг/л) по сравнению с лицами с неопределяемым уровнем 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, OR*=7,59. Даже минимально повышенный уровень hs-cTnT (>3 нг/л) связан с повышенным риском сердечной недостаточности и смертности. Авторы делают вывод: “*в общей популяции лиц, не имеющих известных врожденных пороков сердца и инсультов, уровень cTnT, детектируемый с помощью высокочувствительного определения, был связан со случаями врожденных пороков сердца, смертностью и сердечной недостаточностью*” [74].

В целом, повышенный в общей популяции уровень hs-cTnT в большей степени связан: 1) с повышенным риском наличия структурных патологий миокарда; 2) с сердечной недостаточностью; 3) с гипертрофией ЛЖ; 4) с кардиоваскулярной и общей смертностью; 5) в меньшей степени — с заболеваниями коронарных артерий и тяжелым атеросклерозом [37].

**Нс-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 уровень hs-cTnT не изменился, у пациентов с “мягкой” ишемией возрос на 1,4 нг/л (на 24%), у больных с выраженной ишемией (от умеренной до тяжелой) — на 2,1 нг/л (на 40%). “Обычный” 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, которое определяется с помощью нового ультрачувствительного метода” [72].

Отражает ли повышенный уровень hs-cTnT ишемию, не связанную с некрозом миокарда? Отличает ли серийное измерение hs-cTnT ишемию от других состояний, связанных с высвобождением тропонина? В исследование было включено 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 уровень тропонина и лактата. Через 60 мин после электростимуляции уровень hs-cTnT в крови из коронарного синуса возрос с 6,8 пг/мл (нг/л) 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 достоверней 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” [80].

**Нс-сТп 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, его кардиальные тропонины в тот момент были весьма высокими...

Таблица 2

**Уровень кардиальных тропонинов (нг/л) при марафонском беге [58]**

Исследование	cTnT НПО — 10 нг/л 99-я% — 35 нг/л	cTnI НПО — 9 нг/л 99-я% — 28 нг/л	hs-cTnT НПО — 2 нг/л 99-я% — 14 нг/л
На старте	NA	7 (100%)	4 (100%)
Финиш	26	57 (814%)	42 (1050%)
Через 24 ч	NA	31 (443%)	12 (300%)

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 перцентиль — 35 нг/л); 2) cTnI (НПО — 9 нг/л, 99-я перцентиль — 28 нг/л); 3) hs-cTnT (НПО — 2 нг/л, 99-я перцентиль — 14 нг/л). После забега уровень тропонинов повысился в 8–10 раз, через 24 ч снизился, но превышал исходные значения в 3–4 раза (42), см. табл. 2.

При обследовании 78 атлетов — участников марафона “Берлин 2006” уровень тропонинов измеряли перед стартом, после финиша и спустя 2 недели после забега. Перед стартом “обычный” 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 [73].

Чем же вызвано повышение уровня 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-CRP, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α; 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 раза, hs-CRP — в 28 раз, цитатина 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 уровень возвращается к нормальному 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” [75].*

#### **Нs-сTn при стабильных заболеваниях миокарда.**

Еще до появления теста hs-сTn было отмечено, что концентрация тропонинов даже ниже “традиционного” пограничного уровня, тем не менее, указывает на повышенный риск грядущих коронарных событий и вполне могут применяться для стратификации соответствующих рисков. А пациентам с ОКС и слегка повышенными “обычными” тропонинами и, соответственно, повышенным риском неблагоприятного исхода болезни, часто показано раннее инвазивное вмешательство [61, 83]. При этом hs-сTn обычно повышен при стабильных заболеваниях коронарных артерий, сердечной недостаточности, кардиальном амилоидозе, а также у пожилых пациентов [22]. Каковы же возможности использования hs-сTn в диагностике ССЗ?

В исследовании участвовало 57 пациентов со стенозом аорты и гипертрофией миокарда. У всех пациентов уровень hs-сTn был выше НПО и коррелировал с эхокардиографическими индексами, наиболее сильно — с массой ЛЖ. Авторы считают, что *“hs-сTn может давать прогностическую информацию, касающуюся пациентов со стенозом аорты. Масса ЛЖ — важная детерминанта уровня hs-сTn у стабильных пациентов”* [71].

В другом исследовании участвовали 103 стабильных пациента с дисфункцией ЛЖ, в том числе 56 пациентов с легочной прекапиллярной гипертензией (ЛПГ), которым была назначена катеризация правого сердца. У 46,7% пациентов с дисфункцией ЛЖ и 37,5% с ЛПГ наблюдался повышенный (>99-й перцентили) уровень hs-сTn, в свою очередь, связанный с риском летальности (отношение рисков — 3,0). Авторы считают, что *“у пациентов с дисфункцией ЛЖ и ЛПГ hs-сTn связан с нарушением миокардиальной функции и является независимым прогностическим предиктором смертности”* [18]. 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-сTn (предел определения — 10 нг/л), у 407 пациентов (11,1%) его концентрация пре-

вышла пограничный уровень (99-я перцентиль, 13,3 нг/л). За период наблюдения обнаружено, что исходно повышенный уровень hs-сTn сильно и линейно связан 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 концентрация кардиального тропонина T, измеренная с помощью высокочувствительного метода, имеет значительную связь с риском кардиоваскулярной смерти и сердечной недостаточности, но не с риском инфаркта миокарда”* [66].

В еще одном исследовании 1057 пациентов со стенокардией (808 — со стабильной, 249 — с нестабильной) перенесли реваскуляризацию миокарда; наблюдение продолжалось 4 года. У всех пациентов “обычные” тропонины не обнаруживались. Медианное значение hs-сTn во всей когорте составляло 8 (5–14) нг/л. Уровень hs-сTn по терцилям составил (мкг/л): в первой — 5 (4,4–5,5), во второй — 8 (7–10), в третьей — 17 (14–20), и оказался положительно связан: 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-проBNP; 8) со снижением скорости клубочковой фильтрации; 9) с повышенным уровнем hs-СРБ. За период наблюдений произошло 83 летальных исхода. Статистический анализ показал, что hs-сTn 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 недетектируемым уровнем “обычного тропонина” повышенный hs-сTn связан со снижением выживаемости”* [63].

Связана ли множественность атеросклеротических бляшек с уровнем hs-сTn? В одном из исследований 615 пациентов без ОКС были обследованы с помощью КТА и разделены на группы согласно тяжести заболевания коронарных артерий, исходя из множественности поврежденных сосудов: 1) без ЗКА, или мягкое ЗКА (<50% поврежденных сосудов); 2) умеренное ЗКА (повреждено 50–70% сосудов); 3) тяжелое ЗКА (>70% поврежденных коронарных сосудов); 4) множественное ЗКА (повреждение многих сосудов). Медианный уровень hs-сTn



(нг/л) составлял: 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 мягкая степень заболевания коронарных артерий связана с количественно определяемым уровнем hs-cTnT” [49].

**Нс-сТп и стабильная хроническая сердечная недостаточность.** В одно из исследований были включены 4053 пациента с хронической сердечной недостаточностью, у которых измеряли уровень сТпТ (НПО  $\leq 10$  нг/л) и hs-cTnT (НПО  $< 1$  нг/л). У лиц с повышенным уровнем сТпТ 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), причем и у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, у которых уровень “обычного” сТпТ был нормальным [48].

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, ВПР и фракция выбора ЛЖ. Оказалось, что уровень “обычного” сТпТ был повышен ( $\geq 30$  нг/л) у 4 пациентов (5%), hs cTnT ( $\geq 10$  нг/л) — у 46 (54%) пациентов. Среди не выживших сТпТ 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 выбора ЛЖ, ни от уровня ВПР, что свидетельствует о том, что повышенная концентрация hs-cTnT чувствительным образом отражает развивающееся повреждение миокарда” [42].

**Нс-сТп при нестабильной стенокардии.** По крайней мере, 30% пациентов, поступающих в лечебные учреждения с ОКС без элевации сегмента ST, согласно “обычным” тестам на тропонин, миокардиального некроза не имеют. В одном из исследований у 50 пациентов с неста-

бильной стенокардией и у 50 больных с ИМ Б ST при поступлении в больницу, через 2 и через 8 часов измеряли уровень тропонина с помощью теста папо-сТпI Nanosphere (НПО — 0,2 нг/л). У большинства лиц с нестабильной стенокардией результаты папо-сТпI теста были положительными ( $\geq 3$  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 “обычный” сТпТ (порог 100 нг/л) в первые 2 ч, тест папо-сТпI при поступлении был положительным ( $\geq 3$  нг/л) у 78% лиц, через 2 ч — у 98% лиц. Авторы заключают: “у значительной части пациентов, которые в настоящее время классифицируются как имеющие нестабильную стенокардию, папо-сТпI тест выявляет миокардиальные повреждения, что свидетельствует о том, что ишемия с сердечной болью, но без повреждения миокарда, является редким событием” [86].

**Нс-сТп при ОКС и ИМ.** Считается, что главное преимущество теста hs-cTn — раннее, в первые часы после начала сердечного приступа, выявление ИМ. Именно благодаря этому высокочувствительные тропонины будут “спасать жизни” [2, 3, 8, 14, 15]. Можно ли доверять таким утверждениям? Приведем данные ряда исследований.

Все 103 пациента, поступивших в больницу с кардиальным болевым синдромом, были “отрицательными” по “обычному” тропонину (99-я перцентиль — 100 нг/л), однако по hs-cTnI (99-я перцентиль — 40 нг/л) “положительными” оказались 64,1% пациентов. Через 6 ч количество “положительных” по обычному тропонину составило 16%, по hs-cTnI — 62%; через 12 ч — 56% и 82%, через 24 ч — 80% и 97% соответственно

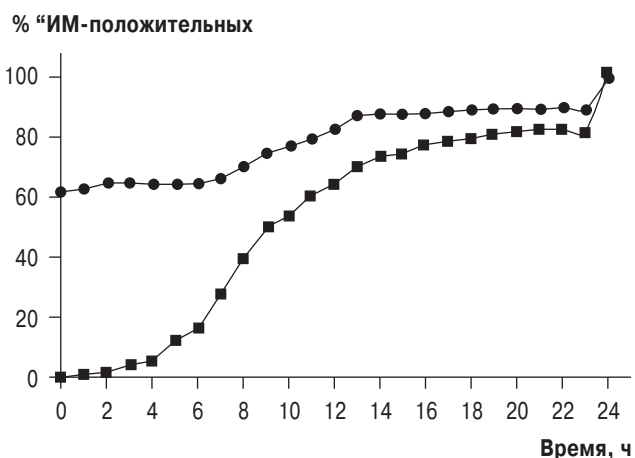


Рис. 4. Динамика количества “тропонин-положительных” результатов при ОКС: —●— случаи с уровнем hs-cTnI  $>40$  нг/л; —■— случаи с уровнем сТпI  $>100$  нг/мл [55]

(рис. 4). Авторы делают вывод, что *“hs-cTnI имеет лучшую диагностическую точность и потенциал выявлять повреждения миокарда раньше, чем текущие cTnI тесты”* [55].

У 371 пациента с подозрением на ОКС уровень hs-cTnI (99-я перцентиль — 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 аорто-коронарного шунтирования (АКШ) и 36 операций чрезкожной коронарной ангиопластики. У больных с уровнем hs-cTnI <6 нг/л количество указанных 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”* [5].

290 пациентов с симптомами кардиальной ишемии, 120 лиц составили контрольную группу. Проведен тест на hs-cTnI (НПО — 2,06 нг/л, CV<sub>20%</sub> — 2,95 нг/л, CV<sub>10%</sub> — 8,66 нг/л). Измерение hs-cTnI при поступлении дало 81% “ИМ положительных” диагнозов, определение “обычного” cTnI — лишь 62% [40].

1503 пациента, поступивших с нестабильной стенокардией и non-STEMI; контрольная группа включала 542 индивида. Проведен тест на hs-cTnT (НПО при CV<sub>10%</sub> -3,3 нг/л, при CV<sub>20%</sub> — 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 перцентили 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% [82].

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”* [68].

377 пациентов (средний возраст 54 года) с сердечной болью и подозрением на ОКС. При поступлении в крови измеряли уровень hs-cTnT (99-я перцентиль — 13 нг/л), через 4 ч проводили КТА. В итоге, диагноз ОКС был выставлен у 37 (9,8%) пациентов. Специфичность и чувствительность теста hs-cTnT для ранней диагностики ОКС составили 62% и 89% соответственно, положительная предсказательная ценность — 38%, отрицательная — 96%. По сравнению с “обычным” тестом cTnT, тест hs-cTnT выявлял на 27% больше пациентов с ОКС. В целом, уровень hs-cTnT выше 99-й перцентили был сильным предиктором ОКС (OR=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”* [35].

137 пациентов (возраст 66±16 лет), поступивших в больницу с острой сердечной болью, окончательный диагноз ОИМ выставлялся с учетом значений как “обычного” 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 обычный cTnT — у 20. Уровень hs-cTnT ниже НПО (3 нг/л) имел 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. Самый высокий 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” [13].

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*  $\geq 40$  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 уровень *Ultra-cTnI*  $\geq 40$  нг/л был связан с *троекратным* 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% [11].

1452 пациентов, поступивших с ОКС, измеряли как *hs-cTnT*, так и “обычный” *TnI*, и оценивали риск смерти в течение 1 года. Показано, что 60% пациентов имели уровень обоих тестов выше пограничных значений; у них риск общей летальности составил 10,7% (от ОИМ — 8,7%). 16% больных имели повышенный *hs-cTnT* и нормальный “обычный” *cTnT*; их риск общей смертности составлял 9,2% (от ОИМ — 5,2%). В то же время 24% пациентов с низким уровнем обоих тропонинов имели риск смерти от всех причин 2,6%, от ОИМ — 2,4%. Авторы полагают, что “измерение *hs-cTnT* по сравнению со старым тестом на *cTnT* выявляет большее количество пациентов с повреждением миокарда, имеющих повышенный риск новых кардиальных событий” [52].

233 пациента с сердечной болью, без повышения ST-сегмента. При поступлении и через 2 ч производили измерение уровня *hs-cTnT* (Roche, пограничный уровень  $\geq 14$  нг/л) и обычных тропонинов (Roche Troponin T, 4-е поколение, пограничный уровень  $\geq 40$  нг/л, и Beckman Coulter Accu-TnI, пограничный уровень  $\geq 60$  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 с обычными тропониновыми тестами использование *hs-cTnT* улучшает точность ранней диагностики ОИМ. С помощью измерения *hs-cTnT*

ОИМ можно исключить уже в первые часы после поступления” [56].

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 уровнем *hs-cTnT* ниже предела определения относятся к группе пациентов с очень “низким уровнем неблагоприятных исходов” [1].

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” [85].

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 пациентов 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” [64].

Многоцентровое исследование включало 1098 пациентов (37% из них было старше 70 лет); диагноз ОИМ был установлен у 24% пациентов. Среди пожилых пациентов без ОИМ уровень *hs-cTnT* был повышен у 51%, уровень *TnI-Ultra*

Siemens — у 17%, сTnI Abbott Architect — у 13%. Пограничный уровень для диагностики ОИМ у пожилых пациентов составил: для Roche hs-TnT — 54 нг/л (99-я перцентиль — 14 нг/л), для TnI-Ultra Siemens — 45 нг/л (99-я перцентиль — 40 нг/л), для сTnI Abbott Architect — 32 нг/л (99-я перцентиль — 28 нг/л). Авторы заключают: *“Высококочувствительные измерения тропонинов имеют высокую диагностическую точность для пожилых лиц. Мягкое повышение тропонинов является обычным для пожилых пациентов, не имеющих ОИМ, поэтому оптимальный пограничный уровень высококочувствительных тропонинов для пожилых пациентов должен быть существенно выше, чем для более молодых”* [70].

**Нс-сTn и диагностика ОИМ: серийные измерения.** Применение hs-сTn 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 уровня hs-сTn, соответствующего 99-й перцентили, 2) учет значений биологической вариабельности hs-сTn, 3) серийные измерения hs-сTn 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 не предсказуема и может сильно варьировать. Рекомендуются, что значения дельты при определении динамики тропонинов должны составлять 15–20% [59, 77, 91].

Даже в том случае, когда уровень hs-сTn находится в нормальном диапазоне, повышение дельты может быть ранним указанием на развитие ОКС. Таким образом, преимущества hs-сTn не только в его высокой чувствительности в районе 99-й перцентили, но и в том, что он может отслеживать при развитии ИМ раннюю динамику малой концентрации тропонинов [12, 92]. И, что крайне важно, отслеживать скорость повышения уровня тропонинов при развитии ОКС еще до того момента, пока они превысят 99-ю перцентиль. В этом случае hs-сTn оценивает: 1) направление развития ОКС, 2) скорость этого развития и 3) вероятные последствия нестабильной стенокардии [34].

В большинстве ранних исследований диагностической ценности hs-сTn дельту измеряли в течение 6 ч после поступления больного и сопоставляли с развитием не только ОИМ, но с

развитием аритмии и острой декомпенсированной сердечной недостаточности [27, 41, 43]. Вот результаты самых показательных исследований.

545 пациентов с подозрением на ОКС. Наблюдение — 60 дней. Серийные измерения в течение 4–12 ч hs-сTnI, пограничный уровень для диагноза ОИМ >0,01 мкг/л, 99-я перцентиль. Чувствительность и специфичность составляли для исходного уровня hs-сTnI — 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 hs-сTnI составляла 74%, в группе с нормальным — 26%, отношение рисков — 8,9. Авторы считают, что *“hs-сTnI — это чувствительный метод раннего выявления ИМ, предсказывающий риск неблагоприятных исходов у пациентов с симптомами ОКС”* [6].

Многоцентровое исследование. 1818 пациентов с подозрением на ИМ. Измерение проводилось через 3 и 6 ч после поступления. Значения AUC ROC составляли: для hs-сTnI (пограничный уровень — 0,04 нг/мл) — 0,906, для сTnI — 0,85. Чувствительность и специфичность hs-сTnI составляли 90,7% и 90,2% соответственно. Для пациентов, поступивших в течение 3 ч, однократное измерение hs-сTnI имело отрицательное предиктивное значение — 84,1% и положительное — 86,7%. Уровень hs-сTnI >0,04 нг/мл был независимо связан с риском 30-дневной летальности (отношение рисков — 1,96). Авторы считают, что *“использование hs-сTnI улучшает раннюю диагностику ОИМ и стратификацию рисков с ним связанных и притом, независимо от времени начала болевого синдрома”* [43].

Пациенты, поступившие с ОКС. hs-сTnT (99-я перцентиль — 13,5 нг/л) выявил 45 пациентов с ИМ Б ST, обычный сTnT — только 20. После серийных измерений hs-сTnT выявил еще 9 пациентов с ИМ Б ST. Время диагноза для hs-сTnT составляло 108,7 мин против 246,9 мин для сTnT (медианные значения) [28].

62 пациента, поступивших с нестабильной стенокардией и ИМ Б ST, “обычный” тропонин ( $\geq 0,03$  мкг/л) — отрицательный. Серийные измерения hs-сTnT в течение 3–6 ч, развивающийся ИМ Б ST диагностирован у 26 пациентов, у 36 пациентов установлена 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 (повышение hs-сTnT) составляли >117% за 3 ч и  $\geq 243\%$  за 6 ч

и имели специфичность 100% при чувствительности 69–76%. “Обычный” 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%”* [27].

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 [59].

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 ( $\Delta$ ) или относительные ( $\Delta\%$ )?

Проспективное исследование. 836 пациентов, поступивших с подозрением на ОИМ. При поступлении и через 1 и 2 ч измеряли уровень: 1) hs-cTnT Elecsys 2010 Roche Diagnostics, НПО — 0,003 мкг/л, 99-я перцентиль — 0,014 мкг/л и, 2) 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. Пограничный уровень для абсолютных значений дельты (за 2 ч) составлял: для hs-cTnT — 0,07 мкг/л, а для cTnI-ultra — 0,02 мкг/л. Авторы считают, что *“абсолютные значения изменения уровня 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”* [69].

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 [51, 69, 78].

**Нс-сТn после ОКС.** 1092 стабилизированных пациента, 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 уровня cTnT. Уровень hs-cTnI  $>0,01$  мкг/л предсказывает летальность в долгосрочном периоде. Наши результаты подчеркивают необходимость дальнейшего тестирования hs-cTnI у пациентов, перенесших с ОКС Б ST и выписанных из госпиталя”* [19].

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

898 пациентов, стабилизированных после ОКС, hs-cTnI измеряли после 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 повышенного уровня hs-cTnI ( $>0,1$  мкг/л) в течение всех трех измерений наблюдалась у 233 (26%) пациентов.

Обнаружена сильная связь между уровнем NT-proBNP и hs-cTnI, однако связи между уровнем cTnI и маркерами воспаления и коагуляции не было. Авторы полагают, что *“после перенесенных ОКС повышенный персистирующий уровень hs-cTnI связан преимущественно с нарушенной функцией ЛЖ”* [20].

144 пациента поступили с острой сердечной недостаточностью. hs-cTnT измеряли при поступлении, при нахождении в госпитале, при выписке и в течение 90 дней после нее. При выписке с уровнем hs-cTnT  $>23,35$  нг/л наблюдался повышенный риск повторной госпитализации и кардиоваскулярной летальности [93].

**Нс-сТn: один или в комплексе с другими кардиомаркерами?** 94 пациента с подозрением на

ОКС Б ST, разделены на группы с ранним поступлением (<4 ч) и с поздним ( $\geq 4$  ч). Количество проанализированных проб на каждого пациента — от 2 до 8. Измеряли: тропонины — высокочувствительный и “обычный”, миоглобин и h-FABP (кардиальный блок, связывающий свободные жирные кислоты). Наилучшим ранним предиктором ИМ Б ST был hs-cTn. Авторы считают, что *“отличная диагностическая точность исходного уровня hs-cTnT может в будущем, избавить от необходимости использовать другие ранние маркеры некроза”* [47].

293 пациента, поступивших с признаками ОКС, hs-cTnT и H-FABP измеряли при поступлении в течение 24 ч. Значения AUC ROC, указывающие на развитие повреждения миокарда составляли: 1) для измеренных в течение первых 6 часов для hs-cTnT — 0,908, для H-FABP — 0,855; 2) для измеренных в течение 6 — 24 ч для hs-cTnT — 0,995 и для 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”* [32].

Копептин — гликопептид из 39 аминокислот, является C-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 “обычному” тропонину все были “тропонин-отрицательными” (сTnT <0,03 мкг/л). Исходный уровень копеptина у пациентов без развития ОКС достоверно не отличался от таковых у пациентов с развитием ОКС (диагностирован с помощью КТА). Во всех случаях повышение hs-cTnT происходило раньше, чем повышение копеptина. Авторы считают, что *“среди патентов, поступивших с острой сердечной болью и низким риском ОКС, концентрация копеptина не являлась независимым предиктором ОКС и не добавляла диагностической информации по отношению к таковой для hs-cTnT”* [36].

**Нс-сTn: реальная клиническая польза.** Действительно, приведет ли на практике снижение пограничного уровня hs-cTn к реальной клинической пользе?

Наблюдали пациентов, поступивших с ОКС. В первой фазе исследования (1 февраля — 31 июля 2008 г.) наблюдали 1038 пациентов, у которых 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 2009 — 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 считали “ИМ положительным” и сообщали кардиологу.

Все пациенты согласно исходному уровню hs-cTnT были разделены на три группы: 1 — <0,05; 2 — 0,05–0,19; 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 сTnT < 0,05; 2) у 39% пациентов с сTnT от 0,05 до 0,19%; 3) у 24% пациентов с сTnT >0,20.

Во второй фазе (пограничный уровень — 0,05 нг/л), в течение одного года повторные ИМ или смерть были зафиксированы: 1) у 5% пациентов с hs-cTnT < 0,05; 2) с hs-cTnT от 0,05 — 0,19 у 21% пациентов 3) с hs-cTnT >0,20 у 24% пациентов.

Наибольший положительный клинический эффект, выразившийся в снижении повторных ИМ и смертности с 39% до 21%, применение hs-cTnT, имело для пациентов с уровнем тропонинов, который ранее считался ниже пограничного. 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 morbидности и смертности”* [57].

**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. 5 и 6) [15].

#### **Клиническое значение измерения hs-cTn.**

1. Для наибольшей клинической эффективности уровень hs-cTn должен интерпретироваться, как количественная переменная. Терминов “тропонин-отрицательный” и “тропонин-положительный” следует избегать.



Рис. 5. Алгоритмы измерения и интерпретации hs-cTn у пациентов, поступивших с подозрением на ОКС и с патологической картиной ЭКГ [15]



Рис. 6. Алгоритмы измерения и интерпретации hs-cTn у пациентов, поступивших с подозрением на ОКС и с нормальной или не интерпретируемой картиной ЭКГ [15]

2. Повышение, постоянный уровень и/или снижение уровня hs-cTn дифференцирует 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 [2, 3, 8, 14–16].

В целом, значение повышенного уровня hs-cTn можно суммировать так: 1) в общей популяции hs-cTn выявляет лиц с повышенным риском *структурных* заболеваний миокарда и риском смертности от всех причин; 2) короткий период ишемии, не связанный с явным ИМ, вызывает высвобождение небольшого количества hs-cTn; 3) при стабильных заболеваниях коронарных артерий, уровень hs-cTn связан 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 сTn”, 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 абсолютные значения динамики концентрации hs-cTn имеют более высокую точность, чем относительные значения; 7) повышенный после ОКС уровень hs-cTn преимущественно связан с дисфункцией ЛЖ; 8) снижение hs-cTnT 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 асимтомных 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* [2, 50].

В амбулатории измерение hs-cTn может быть указанием для проведения дополнительной диагностики, желательна 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 повышенным hs-cTn [2, 50].

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 как установленные ССЗ, так и другие заболевания, связанные с сердечно-сосудистыми осложнениями.

**Клиническое значение hs-cTn в ОИМ.** Патофизиология ОИМ включает в себя не только: 1) разрыв коронарных бляшек, что ведет к снижению снабжения миокарда кислородом (ОИМ, I тип), но 2) 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 агрессивная терапия, включающая ингибирование агрегации тромбоцитов и применение антикоагулянтов [50].

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 других 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: а) в непрерывном мониторинге ЭКГ и б) 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 [2, 3, 8, 14–16, 37, 50].

**Hs-cTn 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?”\* [37], “Высокочувствительные тропонины? Ответ или только больше вопросов?” [90], “Высокочувствительные кардиальные тропонины: надувательство, польза и реальность” [30], “Высокочувствительный кардиальный тропонин: друг или враг?” [33], “Риски, ловушки и благоприятные возможности, связанные с использованием высокочувствительных кардиальных тропонинов” [26], “Высокочувствительные измерения тропонинов и сообщество кардиологов: отношение любовь/ненависть?” [50].

О чем же говорят эти статьи? Если кратко — о новых и, пожалуй, революционных возможностях, связанных с hs-cTn 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-cTn 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 чувстви-

\* “Quo vadis, Domine?” — лат. Куда ты идёшь, Господи? Когда после уничтожения Нероном христиан ап. Петр в страхе покинул Рим, на Аппиевой дороге ему явился Христос. Quo vadis, Domine? — спросил ап. Петр. “Ео 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.).



Диагностическое значение уровня hs-cTnT [81]

hs-cTnT, концентрация (нг/мл)	Клиническое значение
10	Очень обширный ОИМ, миокардит
1	Обширный ОИМ, миокардит
0,1	Малый ОИМ, ранний обширный ОИМ, миокардит, Такоцубо (гипертрофия ЛЖ), критические заболевания
0,05	Микро ИМ, ранний обширный ОИМ, миокардит, Такоцубо, легочная эмболия, застойная сердечная недостаточность, гипертонический криз, стабильное заболевание коронарных артерий
0,014	Пограничный уровень
0,010	Стабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность, субклиническая болезнь сердца и т.п.
0,005	Норма

**Примечание.** У разных hs-cTn тестов значения НПО, 99-й перцентили, CV, нормального и диагностического уровня могут различаться.

тельности превосходит недостатки, связанные с пониженной специфичностью. С другой стороны, несмотря на эти, казалось, вдохновляющие возможности, практикующие кардиологи, как оказалось, восприняли hs-cTn “со значительным беспокойством” (в подлиннике *with considerable trepidation*; *trepidation* — трепет, дрожь, тревога, беспокойство) [50].

Почему? Во-первых, снижение пограничного уровня для раннего выявления ОКС и разных типов ИМ еще не включено в официальные рекомендации. Вторая трудность — высокая чувствительность hs-cTn тестов может привести к большому количеству ложноположительных 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 cTn было простым и бескомпромиссным. Повышенный cTn 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-cTn может быть вызвано не ИМ, а, например, неишемическим некрозом кардиомиоцитов, который, в свою очередь, может быть связан с большим количеством других патологий [44].

Уж не проще ли использовать традиционно высокий пограничный уровень, имеющий большую специфичность по отношению в 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 традиционном пограничном уровне cTn останутся не замеченными*” [81].

Хотя отрицательные предиктивные значения снижения или постоянства уровня hs-cTn 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 концентрация тропонинов будет находиться ниже уровня, пограничного для ИМ” [50]. В частности, наибольшее “беспокойство” (в подлиннике — *consternation*: ужас; испуг; оцепенение от страха — прим. авт.) у кардиологов из ОНТ вызывают: 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 [50]. Действительно, в на-

стоящее время по крайней мере 60–70% лиц, ежедневно поступающих в американские ОНТ с сердечными приступами, имеют определяемую концентрацию тропонинов. И если все такие лица будут направляться к консультирующему кардиологу, который, к тому же, будет назначать дополнительные тесты, не прямые экономические затраты (и потенциальный вред для пациентов, вызванный ненужным тестированием) могут быть значительными [50]. 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, несомненно, что широкое применение высокочувствительных тропонинов принесет несомненную пользу широкому спектру лиц, от тех, кто имеет субклинические кардиальные патологии и до тех, 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.

**Благодарности.** Автор считает своей приятной обязанностью поблагодарить д.м.н. проф. А.Ж. Гильманова (Башкирский Государственный Медицинский Университет, г. Уфа) за большую помощь, оказанную при подготовке данной статьи. Автор благодарит О.И. Резникову (ЗАО “ДИАКОН”) за помощь в работе над текстом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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. — Vol. 48 (Pt. 3). — P. 249–255.
2. Apple F.S. High-Sensitivity Cardiac Troponin for Screening Large Populations of Healthy People: Is There Risk? // *Clin. Chem.* — 2011. — Vol. 57 (4). — P. 537–539.
3. Apple F.S. A new season for cardiac troponin assays: It's time to keep a scorecard [Opinion] // *Clin. Chem.* — 2009. — Vol. 55. — P. 1303–1306.
4. 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. — Vol. 36. — P. 959–969.
5. 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. — Vol. 54 (4). — P. 723–728.
6. Apple F.S., Smith S.W., Pearce L.A. et al. Use of the bio-Mérieux VIDAS troponin I ultra assay for the diagnosis of myocardial infarction and detection of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute

- coronary syndrome // *Clin. Chim. Acta.* — 2008. — Vol. 390 (1–2). — P. 72–75.
7. Babuin L., Jaffe A.S. Troponin. — P. the biomarker of choice for the detection of cardiac injury // *CMAJ.* — 2005. — Vol. 173. — P. 1191–1202.
8. Baker J.O., Reinhold J., Redwood S. et al. Troponins: re-defining their limits // *Heart.* — 2011. — Vol. 97 (6). — P. 447–455.
9. 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. — Vol. 28 (13). — P. 1598–660.
10. Bergmann O., Bhardwaj R.D., Bernard S. et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans // *Science.* — 2009. — Vol. 324. — P. 98–102.
11. 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. — Vol. 11. — № 55 (19). — P. 2118–24.
12. 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. — Vol. 130. — P. 964–968.
13. Christ M., Popp S., Pohlmann H. et al. Implementation of high sensitivity cardiac troponin T measurement in the emergency department. // *Am J Med.* 2010. — Vol. 123 (12). — P. 1134–1142.
14. Christenson R.H., Phillips D. Sensitive and high sensitivity next generation cardiac troponin assays: more than just a name // *Pathology.* — 2011. — Vol. 43 (3). — P. 213–219.
15. Collinson P.O. Sensitive troponin assays // *J. Clin. Pathol.* — 2011. — Jun 24.
16. Daubert M.A., Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2010. — Vol. 6. — P. 691–699.
17. 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. — Vol. 55. — P. 88–92.
18. 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.
19. 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. — Vol. 116 (17). — P. 1907–1481.
20. 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. — Vol. 156 (3). — P. 588–94.
21. Feng J., Schaus B.J., Illavollita J.A. et al. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P. 2035–2037.
22. 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. — Vol. 304. — P. 2494–502.
23. 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. — Vol. 6. — P. 6.
24. French J.K., White H.D. Clinical implications of the new definition of myocardial infarction // *Heart.* — 2004. — Vol. 90. — P. 99–106.
25. Gao W.D., Atar D., Liu Y. et al. Role of troponin I proteolysis in the pathogenesis of stunned myocardium // *Circ. Res.* — 1997. — Vol. 80. — P. 393–399.
26. Gaze D.C. The Perils, Pitfalls and Opportunities of Using High Sensitivity Cardiac Troponin // *Curr. Med. Chem.* — 2011. — Jul 14.

27. Giannitsis E., Becker M., Kurz K. et al. High-sensitivity cardiac troponin T 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. — Vol. 56. — P. 642–650.
28. Giannitsis E., Kurz K., Hallermayer K. et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. // *Clin. Chem.* — 2010. — Vol. 56 (2). — P. 254–261.
29. 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. — Vol. 38. — P. 478–485.
30. Hollander J. E. Highly Sensitive Troponins: The Answer or Just More Questions? // *JACC.* — 2009. — Vol. 54, № 13. — P. 1173–1175.
31. [http://www.ifcc.org/PDF/ScientificActivities/IFCC\\_Troponin\\_Table\\_vDec\\_2010\\_FINAL\\_ug\\_L\\_28Jan11.pdf](http://www.ifcc.org/PDF/ScientificActivities/IFCC_Troponin_Table_vDec_2010_FINAL_ug_L_28Jan11.pdf)
32. Ilva T., Lund J., Porela P. Early markers of myocardial injury: cTnI is enough // *Clin. Chim. Acta.* — 2009. — Vol. 400 (1–2). — P. 82–85.
33. Jaffe A.S., Apple F.S. High-Sensitivity Cardiac Troponin: Hype, Help, and Reality // *Clinical Chemistry.* — 2010. — Vol. 56, № 3. — P. 342–344.
34. 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. — Vol. 115. — P. 178–184.
35. 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. — Vol. 121 (10). — P. 1227–1234.
36. 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.
37. Katus H.A., Giannitsis E., Jaffe A.S. et al. Higher sensitivity troponin assays: quo vadis? // *Eur. Heart J.* — 2009. — Vol. 30. — P. 127–128.
38. Katus H.A., Remppis A., Neumann F.J. et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction // *Circulation.* — 1991. — Vol. 83. — P. 902–912.
39. 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. — Vol. 5, № 41 (3). — P. 371–380.
40. 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. — Vol. 55 (3). — P. 573–577.
41. 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. — Vol. 380. — P. 213–216.
42. 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. — Vol. 75 (3). — P. 656–661.
43. Keller T., Zeller T., Pectz D. et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — P. 868–877.
44. 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. — Vol. 55 (12). — P. 2098–2112.
45. Koerbin G., Tate J.R., Hickman P.E. Analytical characteristics of the Roche highly sensitive troponin T assay and its application to a cardio-healthy population // *Ann. Clin. Biochem.* — 2010. — Vol. 47. — P. 524–528.
46. 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. — Vol. 97 (10). — P. 823–831.
47. 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. — Vol. 100 (3). — P. 209–215.
48. 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. — Vol. 116 (11). — P. 1242–1249.
49. Laufer 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. — Vol. 30 (6). — P. 1269–1275.
50. 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.
51. 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. — Vol. 304. — P. 2503–2512.
52. 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. — Vol. 160. — P. 224–229.
53. 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. — Vol. 108. — P. 2543–2549.
54. 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. — Vol. 84. — P. 9–20.
55. 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. — Vol. 128 (2). — P. 282–286.
56. 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.
57. 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. — Vol. 305 (12). — P. 1210–1216.
58. 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. — Vol. 55 (1). — P. 101–108.
59. 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. — Vol. 115. — P. 356–375.
60. 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. — Vol. 53. — P. 552–574.
61. 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. — Vol. 286. — P. 2405–2412.
62. Narula J., Haider N., Virmani R. et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 1182–1189.
63. 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. — Vol. 161(1). — P. 68–75.

64. 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. — Vol. 412 (15–16). — P. 1350–1356.
65. 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. — Vol. 59. — P. 607–609. (автори не указаны).
66. 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. — Vol. 361. — P. 2538–2547.
67. 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. — Vol. 140. — P. 917–927.
68. Reichlin T., Hochholzer W., Bassetti S. et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — P. 858–867.
69. 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. — Vol. 124. — P. 136–145.
70. Reiter M., Twerenbold R., Reichlin T. et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays // *Heart J.* — 2011, Feb 28.
71. Rosj  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.
72. 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. — Vol. 30 (2). — P. 162–169.
73. Saravia S.G., Knebel F., Schroeckh S. et al. Cardiac troponin T release and inflammation demonstrated in marathon runners // *Clin. Lab.* — 2010. — Vol. 56 (1–2). — P. 51–58.
74. 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. — Vol. 123. — P. 1367–1376.
75. Scherr J., Braun S., Schuster T. et al. 72-h kinetics of high-sensitivity troponin T and inflammatory markers after marathon // *Med. Sci. Sports Exerc.* — 2011, Mar 25.
76. Schwartz P., Piper H.M., Spahr R. et al. Ultrastructure of cultured adult myocardial cells during anoxia and reoxygenation // *Am. J. Pathol.* — 1984. — Vol. 115. — P. 349–361.
77. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Universal definition of myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 50. — P. 2173–2195.
78. Thygesen K., Mair J., Katus H. et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care // *Eur. Heart J.* — 2010. — Vol. 31 (18). — P. 2197–2204.
79. Todd J., Freese B., Lu A. et al. Ultrasensitive flow-based immunoassays using single-molecule counting // *Clin. Chem.* — 2007. — Vol. 53. — P. 1990–1995.
80. 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. — Vol. 57 (24). — P. 2398–2405.
81. Twerenbold R., Reichlin T., Reiter M. et al. High-sensitivity cardiac troponin: friend or foe? // *Swiss Med. Wkly.* — 2011. — Vol. 141. — P. E1–E5.
82. 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. — Vol. 54. — P. 1165–1172.
83. 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. — Vol. 89. — P. 1035–1041.
84. Wallace T.W., Abdullah S.M., Drazner M.H. et al. Prevalence and determinants of troponin t elevation in the general population // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113. — P. 1958–1965.
85. Weber M., Bazzino O., Navarro Estrada J.L. et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitivity troponin T assay in patients with acute coronary syndrome // *Am. Heart J.* — 2011. — Vol. 162 (1). — P. 81–88.
86. 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 PROTECT-TIMI 30 Trial // *Am. Heart J.* — 2009. — Vol. 158 (3). — P. 386–391.
87. 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. — Vol. 52. — P. 2157–2169.
88. 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. — Vol. 53 (S6). — P. A15.
89. 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. — Vol. 55. — P. 196–198.
90. 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. — Vol. 55. — P. 52–58.
91. 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. — Vol. 53. — P. 2086–2096.
92. 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. — Vol. 155. — P. 208–214.
93. Xue Y., Clopton P., Peacock W.F. et al. Serial changes in high-sensitivity troponin I predict outcome in patients with decompensated heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* — 2011. — Vol. 13 (1). — P. 37–42.

**РЕВОЛЮЦІЯ В КАРДІОЛОГІЇ —  
ВИСОКОЧУТЛИВЕ ВИМІРЮВАННЯ  
КАРДІАЛЬНИХ ТРОПОНІНІВ:  
“ТРОПОНІН-НЕГАТИВНИХ” БІЛЬШ НЕМАЄ**

В.В. Вельков

Огляд присвячений високочутливому вимірюванню концентрації кардіальних тропонінів, котре дозволяє проводити ранню діагностику розвитку гострої коронарної недостатності та інфаркту міокарда.

**THE REVOLUTION IN CARDIOLOGY —  
HIGH SENSITIVE MEASUREMENT  
OF THE CARDIAC TROPONINS:  
NO MORE “TROPONIN NEGATIVE”**

V.V. Velkov

The review is dedicated to the high-sensitive measurement of the cardiac troponins providing the early diagnostics of the ACS and MI development.