

УДК 616.61-008.9-036.12

В.В. Вельков

ТРЕТЬЕ УНИВЕРСАЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА: РЕШАЮЩЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ТРОПОНИНОВ

ЗАО "ДИАКОН", г. Пущино,
Московская область, Россия

Более 30 лет назад Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) предложила стандартизованное определение инфаркта миокарда, или, иначе говоря, его универсальные диагностические критерии [29]. Однако, предлагавшиеся тогда критерии, основанные на патофизиологических характеристиках инфаркта миокарда (ИМ), имели неудовлетворительную специфичность по отношению к ИМ и допускали множественные варианты интерпретации. При этом измерение уровня биомаркеров, которые могли бы указывать на ИМ, важными для диагноза ИМ не считались. Действительно, маркеры, применявшиеся в то время для оценки миокардиального некроза, были мало специфичными, а методы их измерения были недостаточно воспроизводимы. В 90-х, после появления в практике лабораторной диагностики новых биомаркеров, в особенности кардиальных тропонинов Т и I (сTnT, сTnI) появились новые возможности. К тому времени ведущие кардиологи пришли к общей точке зрения, что определение ИМ должно базироваться на миокардиальном некрозе, вызванном продолжительной ишемией, а наилучшие маркеры такого некроза именно тропонины. Появилась реальная возможность разработки более надежного и более однозначного универсального определения ИМ. Однако дальнейшие исследования привели к корректировке представлений о том, что тропонин — это специфический маркер мио-некроза.

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

Понимание того, что тропонин не только маркер мио-некроза появилось в начале 90-х и основывалось на результатах серийных измерений тропонинов в первые 24 ч после поступления пациента с сердечной болью. Это привело к разработке алгоритмов оценки вероятности главных

неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение последующих 30–60 дней. Данные алгоритмы применялись только для пациентов с сердечной болью, с диагностированной нестабильной стенокардией и с ИМ без элевации ST сегмента (ИМ Б ST). В конце 90-х американской Национальной Академией Клинической биохимии (National Academy of Clinical Biochemistry — NACB) были опубликованы рекомендации, в которых предлагалось применять тропонины для обнаружения любого повреждения миокарда и устанавливался их сниженный пограничный уровень, оптимальный для пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). При этом нижним пограничным уровнем для выявления повреждения миокарда устанавливалась концентрация тропонина, соответствующая 97,5 перцентили здоровой популяции [42].

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

Затем, широкомасштабное проспективное исследование Thrombolysis in Myocardial Infarction — TIMI, заверщенное в 2000 г., подтвердило, что уровень тропонина, превышающий таковые для 97,5 перцентили ($\geq 0,1$ нг/мл, тест сTn-I Siemens), связан с повышением в 3–4 раза риска острых коронарных событий (ИМ, экстренная реваскуляризация, летальность), по сравнению с таковым у лиц с тропонином, ниже 97,5 перцентили. Все это привело к рекомендации установить пограничный уровень сTnI, равный 0,1 нг/мл, что было в 10 раз ниже того, что рекомендовалось ранее [26].

В 2007 г. NACB и Международная Федерация Клинической Химии (International Federation of Clinical Chemistry — IFCC) устанавливают, что для кардиомаркеров (сTnI, сTnT, ККМБ — масса) пограничный уровень для выявления повреждения миокарда с высоким риском острых коронарных событий должен быть равен таковому, для 99-ой перцентили нормальной популяции, коэффициент вариации $CV \leq 10\%$. [6].

Таким образом, согласно рекомендациям того времени, низкий пограничный уровень тропонинов (>99 перцентили) должен применяться не для диагностики ИМ, но для оценки его риска. А какой уровень должен применяться для диагностики ИМ?

Универсальные определения инфаркта миокарда: 2000, 2007, 2013.... Еще в 2000 г. комитет европейских и американских экспертов (Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee) сформулировал первое универсальное определение ИМ, новое и “простое, ориентированное как ежедневную клиническую практику, так и на клинические исследования” [5]. Устанавливалось, что термин ИМ должен применяться только тогда, когда налицо очевидные доказательства наличия миокардиального некроза, связанного с миокардиальной ишемией и, также, рекомендовались методы ее функциональной диагностики (ЭКГ, коронарография и др.) Рекомендовалось, что “индикатором для выявления миокардиального некроза являются: максимальная концентрация сТnT или сТnI превышающая по крайней мере в течение первых 24 ч, пограничный референсный уровень, характерный для 99-ой перцентили, на одно его значение”, т.е., “ $\geq 2 \times 99$ -ая перцентиль”. В случае, если измерение тропонинов недоступно, рекомендовалось измерение массы КК МБ. Диагностическими для ИМ также считался уровень КК МБ, “ $\geq 2 \times 99$ -ая перцентиль”. Что касается ИМ, связанного с чрезкожным коронарным вмешательством (ЧКВ), то рекомендовалось измерение кардиомаркеров до операции и через 6, 8 и 24 ч после. Конкретных рекомендаций, какая именно степень превышения уровня 99 перцентили является диагностической для ИМ, связанного с ЧКВ, не приводилось. В отношении диагностики ИМ, связанных с кардиохирургическим вмешательством, отмечалось, что “нет биомаркеров, которые бы отличали повреждения, связанные с ОИМ от повреждений клеток миокарда, связанных с хирургической процедурой. Тем не менее, повышенный после хирургической процедуры уровень кардиомаркеров связан с большим повреждением миокарда, независимо от того, каков был механизм такого повреждения” [5].

Парадоксальность ситуации состояла в том, что в то время не было ни одного тропонинового теста, чувствительность которого позволяла бы определять тропонин в нормальной популяции и устанавливать концентрацию, характерную для нее значения 99 перцентили. Все здоровые люди были “тропонин-отрицательными” и 99 перцентили не имели. Не обсуждая причин таких,

в международном масштабе согласованных, но практически невыполнимых рекомендаций, отметим, что этот парадокс повторился и в 2007 г., во втором универсальном определении ИМ.

Второе универсальное определение инфаркта миокарда. Оно было, сформулировано объединенной рабочей группой Европейского общества кардиологов, Американского кардиологического колледжа, Американской ассоциации сердца и Всемирной кардиологической федерации (Global Task Force on Myocardial Infarction) и предложило следующую классификацию типов ИМ [38].

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

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

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

Тип 4а. ЧКВ-ассоциированный ИМ.

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

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

Диагностическими критериями ИМ рекомендовались:

– выявление повышения или снижения кардиальных маркеров (предпочтительно — тропонинов) по крайней мере, на одно значение, характерное для 99 перцентили (“ $\geq 2 \times 99$ -ая перцентиль”);

– вместе с наличием, по крайней мере, одного из нижеследующих признаков: а именно: 1) симптомов ишемии, 2) изменений на ЭКГ, указывающих на новые проявления ишемии, 3) появление патологического зубца Q, 4) дополнительная потеря жизнеспособного миокарда или региональное нарушение миокардиальной подвижности, доказанные путем визуализации (имаджинга) [38].

Что касается, ИМ, связанных с ЧКВ и АКШ, второе универсальное определение ИМ, устанавливало, что диагностическим уровнем тропонинов является:

– для ИМ, связанного с ЧКВ (тип 4а) — трех-

кратное превышение уровня 99-ой перцентили ($\geq 3 \times 99$ -ая перцентиль”), а

– для ИМ, связанного с АКШ — пятикратное повышение ($\geq 5 \times 99$ -ая перцентиль”).

Проф. Kristian Thygesen, сопредседатель международной группы экспертов, разработавших второе универсальное определение ИМ, отмечает, что сразу после своей публикации оно вызвало серьезную оппозицию со стороны “специалистов интервенционной кардиологии и кардиохирургии, которые не хотели воспринимать ИМ, как осложнение, связанное с ЧКВ и с кардиохирургическим вмешательством. Это означало, что они хотели, чтобы пограничный уровень тропонина был как можно более высоким. Достигнуть консенсуса было трудно, так как провести клинические испытания, которые бы дали результаты, необходимые для решения этой проблемы, было невозможно” [15].

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

Высокочувствительные тропонины: новые возможности. Главнейшая из причин, приведших к третьему универсальному определению ИМ — это разработка высокочувствительного измерения тропонинов, (hs — high sensitive — высокочувствительный, англ.), которая решила проблему 99 перцентили, что, как это обычно бывает, создал проблемы новые и совершенно неожиданные. “Тропонин-отрицательных” не стало, средний нормальный уровень hs cTn, как оказалось, составляет 2–5 нг/л, уровень 99 перцентили 14–20 нг/л, в зависимости от конкретного высокочувствительного теста.

Высокочувствительное определение тропонинов базируется на моноклональных антителах, узнающих различные эпитопы. Таких эпитопов может быть весьма много. Различные производители hs cTn тестов, чтобы повысить их чувствительность, включают в тест все большее количество различных антител. В итоге, тесты различных производителей имеют: а) разные показатели чувствительности, б) разные значения 99 перцентили и в) разные значения диагностического уровня. “Сравнение абсолютных концентраций тропонинов, полученных с помощью тестов различных производителей, невозможно” [7].

В данный момент высокочувствительные cTn тесты классифицируются согласно степени их

чувствительности, т.е., согласно проценту лиц нормальной популяции, у которых сTn определяется в концентрации ниже верхнего нормального уровня (<99 перцентили). Уровень 1 (или “современный”) определяет тропонин у <50% здоровых лиц; уровень 2 (первое поколение hs-тестов) у от 50% до <75%; уровень 3 (второе поколение) у от 75% до <95% и уровень 4 (третье поколение hs-тестов) у 95% [7].

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

Оказалось, что существует большое количество различных патологий, не связанных с миокардиальной ишемией, но связанных с повышенным hs cTn. При этом повышенный hscTn, по какой бы причине он бы не был повышен — все равно предиктор неблагоприятных исходов (ОКС, ИМ, летальность) [1, 2, 10, 16, 23].

Как же пользоваться этими высокочувствительными тестами? Не слишком ли они сложны для интерпретации? Первая согласованная рекомендация по высокочувствительному измерению тропонинов была предложена экспертами Европейского Кардиологического Общества (Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care) в 2010 г. [39]. После этого, во многих европейских кардиологических центрах высокочувствительное измерение тропонинов (параллельно с измерением “обычных”) стало проводиться в рамках рутинной клинической практики [33].

Это привело к двум важнейшим результатам: 1. Высокочувствительные тесты выявляют большее количество случаев ИМ Б ST, чем “обычные”, в итоге значительное количество пациентов, у которых обычные тесты диагностировали нестабильную стенокардию — с помощью высокочувствительных диагностируются, как имеющие ИМ Б ST. При этом такая диагностика является ранней (в течение первых 3–6 ч), и, при применении адекватных мероприятий, приводит к значительному снижению количества неблагоприятных исходов, по сравнению с теми, которые имели место у пациентов, обследованных с помощью обычных тропонинов. 2. Для диагностики ИМ с помощью высокочувствительных тропонинов следует принимать во внимание не только абсолютные значения

их концентрации, но параллельно, с помощью серийных измерений, определять динамику их изменения (дельту) [17, 40].

Многочисленные исследования показали, что в здоровой популяции до 2% лиц имеют значения $hs\ cTn > 99$ процентили. В последствие у таких лиц обнаруживаются или стабильные заболевания коронарных артерий, или сердечная недостаточность, а так же почечная недостаточность, гипертрофия левого желудочка, или комбинации этих патологий, в целом, не связанных с ишемическим высвобождением тропонинов в циркуляцию [11, 21, 34, 41].

Повышение $hs\ cTn > 99$ процентили характерно для пациентов со структурными заболеваниями миокарда, включая стабильные заболевания коронарных артерий [18]. При стабильной сердечной недостаточности медианная концентрация $hs\ cTnT$ составляет 12 нг/л, что очень близко к значению 99 процентили (14 нг/л) [20]. При подозреваемой стабильной стенокардии уровень > 99 процентили обнаруживается у 37% пациентов, имеющих в коронарных артериях бляшки [18, 28]. Оказалось, что высокочувствительные тропонины повышены как у нормотензивных [19], так и у гипертензивных пациентов с острой эмболией легочной артерии [12].

Третье универсальное определение инфаркта миокарда. Это документ, разработан Европейским обществом кардиологии, Американским Колледжем Кардиологии, Американской Ассоциацией Сердца и Всемирной Федерацией сердца (European Society of Cardiology, American College of Cardiology, American Heart Association, World Heart Federation) [37]. Принципиально, что текущее универсальное определение ИМ, направлено не столько на установление конкретного пограничного уровня тропонинов для диагностики ИМ, сколько на наиболее раннее выявление повреждений миокарда, происходящих при ишемических симптомах.

В центре нового определения ИМ — “*выявление повышения и/или снижения значений концентрации кардиомаркера [предпочтительно кардиального тропонина (cTn)], по крайней мере, на одно значение, характерное для 99-ой процентили, соответствующей верхнему референсному значению*”. Т.е., “ $\geq 2 \times 99$ -ая процентиль”, так же, как и во втором универсальном определении. Единственная разница — теперь это возможно.

В дополнение, должен быть, по крайней мере, один из пяти признаков, подтверждающих диагноз ИМ.

1. Симптомы ишемии.
2. Новое (или предположительно новое) зна-

чительное изменение сегмента ST и зубца T, или блокада левой ножки пучка Гиса.

3. Появление патологического зубца Q.

4. Дополнительная утрата жизнеспособного миокарда или региональное нарушение подвижности миокарда, доказанные путем визуализации (имаджинга).

5. Обнаружение внутрикoronарного тромба при ангиографии или при аутопсии.

Новое, по сравнению с предыдущим, определением ИМ, это включение в признаки, подтверждающие ИМ — наличие внутрикoronарного тромба. Так же новым является дифференциальное определение реинфаркта и повторного ИМ.

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

Повторный ИМ — это появление признаков ИМ после 28 дней, прошедших после первого ИМ. Такая дифференциация реинфаркта и повторного ИМ существенна для обработки результатов проспективных исследований, устанавливающих риски различных неблагоприятных исходов [37].

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

а) у пациентов с нормальным исходным cTn при уровне cTn , превышающем в течение 48 ч после процедуры значение 99 процентили в 5 раз ($> 5 \times 99$ процентиль);

б) у пациентов с исходно повышенным cTn (стабильным или снижающимся) диагностируется как повышение исходного $cTn > 20\%$; [37]. Напомним, что второе универсальное определение определяло ИМ, связанный с ЧКВ, как ($> 3 \times 99$ процентиль cTn) [38]. Как показали специальные исследования, при пограничном для ИМ, связанного с ЧКВ, уровне cTn ($> 3 \times 99$ процентиль), $\geq 15\%$ пациентов, перенесших ЧКВ, имели ИМ, с ним связанный [4, 22, 36].

ИМ, связанный с тромбозом стенки (тип 4б) диагностируется: с помощью коронарной ангиографии или аутопсии; при наличии миокардиальной ишемии; и при повышении cTn , по крайней мере, на одно значение 99 процентили ($> 2 \times 99$ процентиль).

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

— при наличии: $\geq 50\%$ стенозов, определяемых с помощью коронарной ангиографии; или как комплексное повреждение, сопровождающееся

повышением и/или снижением значений $cTn > 99$ процентиля,

— при отсутствии других обструктивных стабильных заболеваний коронарных артерий большой тяжести, либо после удачного раскрытия стента, либо в результате устранения стеноза коронарной артерии баллонной ангиопластикой (<50%).

Согласно специальным исследованиям, рестеноз, развивающийся после ЧКВ, связан с будущим ИМ у 10% соответствующих пациентов [9].

ИМ, связанный с АКШ (тип 5) у пациентов с нормальным исходным cTn диагностируется как: повышение в течение 48 ч после операции уровня cTn , превышающего уровень 99 процентиля в 10 раз ($> 10 \times 99$ процентиля); вместе с наличием, по крайней мере, одного нижеследующих дополнительных критериев: а) появление патологического зубца Q или блокада левой ножки пучка Гиса, б) ангиографически подтвержденная окклюзия нового шунта или нативной коронарной артерии, в) утрата жизнеспособного миокарда или региональное нарушение подвижности миокарда, доказанные путем визуализации (имаджинга).

Напомним, что второе универсальное определение определяло ИМ, связанный с АКШ, как ($> 5 \times 99$ процентиля cTn) [38].

Другие кардиомаркеры. В случаях, когда измерение cTn недоступно, рекомендуется измерение массы КК МБ. Другие кардиомаркеры (общая КК, активность КК МБ, АлАТ, АсАТ и др.) для диагностики ИМ применяться не должны, и имеют в настоящее время только историческое значение (Миоглобин в новом определении ИМ не упоминается. — *Прим. авт.*)

Пограничный уровень для диагностики ИМ: чем ниже — тем лучше? Итак, в качестве пограничных для диагностики ИМ рекомендуются: “ 2×99 процентиля”, для ИМ, связанного с ЧКВ — “ 5×99 процентиля” и для ИМ, связанного с АКШ — “ 10×99 процентиля”. Являются ли эти значения оптимальными? В особенности — для ИМ? Почему бы для диагностики ИМ не использовать значения $> “1 \times 99$ процентиля”?

Рассмотрим в этой связи результаты двух проспективных исследований, направленных на выяснение клинических последствий снижения пограничных уровней cTn .

В первой фазе специального исследования [24]. В период с 1.02. по 31.07.2008 г. наблюдались 1038 пациентов, поступивших с признаками ОКС. Измерялись $cTnI$ (тест Abbott Architect, 99 процентиля — 0,012 нг/мл, CV = 20,8%). Пограничным уровнем для миокардиального некроза считали $> 0,20$ нг/мл.

Во второй фазе, с 1.02. по 31.07.2009 г. пограничный уровень снизился в 4 раза — $> 0,05$ нг/мл, CV = 7,2%. Согласно исходному уровню $hs-cTnI$ (нг/мл) все пациенты были разделены на три группы: 1) $< 0,05$, 2) $0,05-0,19$ и 3) $\geq 0,20$ нг/мл. В течение одного года фиксировались неблагоприятные исходы: повторные ИМ, и кардиоваскулярная смерть.

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

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

В следующем исследовании [25] пограничным для ИМ считали уровень $> 0,05$ нг/л. Пациенты с уровнем $< 0,050$ и $> 0,012$ нг/мл полагались не имеющими ИМ. Наблюдались 2092 пациента, имевших при поступлении с признаками ОКС следующий уровень $hs-cTnI$ (нг/мл): $< 0,012$ — 988 пациентов (47%); $0,012-0,049$ — 352 (17%); $> 0,050$ — 752 (36%). В течение одного года риск неблагоприятных исходов составлял: у пациентов с $hs-cTnI < 99$ процентиля ($< 0,012$) — 3%, при $> 0,012 - 0,049$ (уровень ниже нового пограничного) — 13%. Отношение рисков неблагоприятных исходов для пациентов с $hs-cTnI < 99$ процентиля и у пациентов с $hs-cTnI > 99$ процентиля и $< 0,05$ составило 4,7. В целом, “*снижение диагностического уровня до 99-ой процентиля повышает количество выявленных пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов и повышает количество диагностируемых ИМ на 47%*” [25]. Экономические и возможные социальные проблемы, связанные со снижением пограничного уровня тропонинов до значений $> “1 \times 99$ -ая процентиля” широко обсуждаются [3].

Серийные измерения: сколько, как часто, какая дельта лучше, абсолютная или относительная? Как уже говорилось, плата за высокую чувствительность — снижение специфичности, повышение $hs-cTn$ может быть связано со структур-

ными, повреждениями миокарда, связанными, в свою очередь, с большим количеством различных, не ишемических причин. Ключ к повышению специфичности hs cTn — серийные измерения при наличии симптомов, указывающих на ОКС. Если повышенный при первом измерении уровень hs cTn вызван: стабильными заболеваниями коронарных артерий; хронической сердечной недостаточностью; нестабильной стенокардией и др. не ишемическими причинами; то при серийных измерениях уровень hs-cTn. повышаться не должен.

При серийных измерениях повышение уровня hs-cTn (>99 перцентили) четко указывает на ИМ Б ST [1, 2, 10, 16, 23]. Так, при исходной концентрации hs cTnT ниже или около 99 перцентили (12 нг/л) повышение hs cTnT через 2 ч, по крайней мере, на >50% или на >7 нг/л характерно для развития ОИМ и оптимизирует точность диагноза [30]. В другом исследовании, при применении hs cTnT, Roche, (99 перцентиль — 14 нг/л) при двух измерениях в течение первых 6 ч абсолютная дельта (9,2 нг/л) для диагностики ИМ Б ST имела лучшие характеристики, чем дельта относительная (повышение $\geq 20\%$) [27]. Согласно рекомендациям Европейского Кардиологического Общества по терапии ОКС без элевации ST сегмента, измерения hs cTn должны проводиться при поступлении и через 3 ч после него [8]. Действительно, исследования показали, что пациенты с ОИМ могут быть надежно выявлены в течение 3 ч после поступления и при этом почти со 100%-ной чувствительностью и со 100%-ным отрицательным предиктивным значением. Это, по мнению авторов, указывает на то, что время, необходимое для исключения ОИМ, может быть существенно снижено [13, 27, 32]. Однако отдельные исследования показали, что при применении hs cTn теста, по крайней мере, у некоторых пациентов для постановки четкого диагноза необходимо тестирование как при поступлении и через 3 ч, так и через 6 ч после поступления [14].

Недавно опубликованные алгоритмы позволяют существенно сократить время, необходимое для надежной диагностики ИМ. Так, тест третьего поколения hs cTnI (Singulex Erenna), нижний предел определения — 0,1 нг/л, при 0,8 нг/л — CV=10%, 99 перцентиль — 8,0 нг/л определяет cTnI у 95% лиц нормальной популяции. Исключение ОИМ: исходный cTnI >8,0 нг/л, относительная дельта за 90 мин = или >30%. Чувствительность — 100%, специфичность — 94,5%. По сравнению с «обычным» cTnI (Dimension RxL, Siemens, 99 перцентиль — 70 нг/л,

нижний предел определения — 40 нг/л, пограничный уровень для ОИМ — 140 нг/л) тесты hs cTnI Singulex с дельтой +30% за 90 мин выявляют в 3 раза больше случаев ОИМ [35].

Тест hs cTnT Roche, 99 перцентиль — 14 нг/л. Алгоритм подтверждения ОИМ: исходный hs cTnT = или >52 нг/л, абсолютная дельта за первый час = или >5 нг/л, специфичность — 94%, положительное предиктивное значение — 76%. Алгоритм исключения ОИМ: исходный hs cTnT <12 нг/л, абсолютная дельта за первый час <3 нг/л, чувствительность 100%, отрицательное предиктивное значение — 100%. Для пациентов, которые за 1 ч четко не диагностируются — нужны дополнительные измерения [31].

В третьем определении ИМ рекомендаций, касающихся алгоритмов серийных определений hs cTn, нет. Тем не менее, группа экспертов, принимавших участие в подготовке третьего универсального определения ИМ (Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care) в отдельной статье рекомендует алгоритм, включающий измерение относительных значений дельты при поступлении и через 3 ч и, в случае неясной картины, по решению врача через 6 ч, рис. [40].

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

Итак, новое, уже третье универсальное определение ИМ [37] устанавливает, что:

- предпочтительными маркерами для диагностики ИМ являются cTnT или cTnI;
- значения концентрации cTn должны выражаться в нг/л или пг/мл;

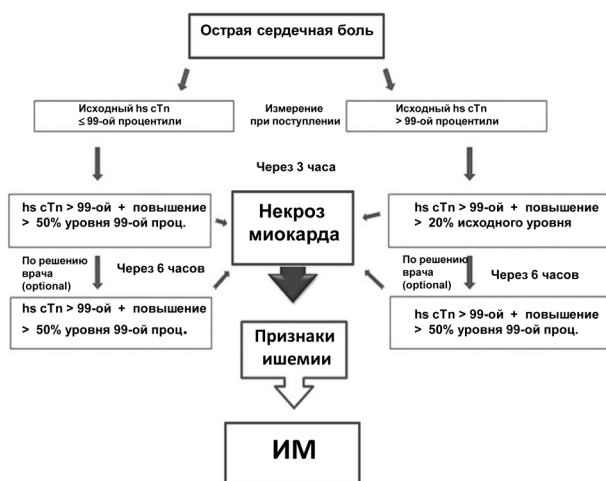


Рис. Алгоритм серийных измерений высокочувствительного hs cTn для диагностики ИМ [40]

– повышенная концентрация сТп — это уровень, превышающий таковой на одно значение, соответствующее 99-ой перцентили;

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

– повышение или снижение концентрации тропонинов по отношению к уровню 99-ой перцентили существенно для диагноза ОИМ;

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

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

– оптимальное значение CV при 99-ой перцентили — 10%;

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

– тесты с CV — 20% при 99-ой перцентили использоваться не должны;

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

– ИМ, развившийся при аортокоронарном шунтировании у пациентов с нормальным исходным сТп, диагностируется как десятикратное повышение уровня 99-ой перцентили верхнего референтного уровня” [37].

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельков В.В. Революция в кардиологии; высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: “тропонин-отрицательных больше нет” // Клинико-лабораторный консилуум. — 2011. — Т. 40, № 4. — С.24–43.
2. Вельков В.В. Высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: тест, который спасает жизни. // Клинико-лабораторный консилуум. — 2012. — Т. 41, № 1. — С. 47–52.
3. Вельков В.В. Высокочувствительные кардиальные маркеры и реклассификация сердечно-сосудистых рисков: цена вопроса и цена ответа // Клинико-лабораторный консилуум. — 2012. — Т. 43, № 3. — С. 40–55.
4. Alcock R.F., Roy P., Adorini K. et al. Incidence and deter-

minants of myocardial infarction following percutaneous coronary interventions according to the revised Joint Task Force definition of troponin T elevation // *Int. J. Cardiol.* — 2010. — № 140. — P. 66–72.

5. Alpert J.S., Thygesen K., Antman E., Bassand J.P. et al. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — № 36. — P. 959–969.
6. Apple F.S., Jesse R.L., Newby L.K. et al. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes // *Clin. Chem.* — 2007. — Vol. 53, № 4. — P. 547–551.
7. Apple F.S. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard // *Clin. Chem.* — 2009. — № 55. — P. 1303–1306.
8. Bax J.J., Auricchio A., Baumgartner H. et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart. J.* — 2011. — № 32. — P. 2999–3054.
9. Chen M.S., John J.M., Chew D.P., Lee D.S., Ellis S.G., Bhatt D.L. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity // *Am. Heart. J.* — 2006. — № 151. — P. 1260–1264.
10. Collinson P.O. Sensitive troponin assays // *J. Clin. Pathol.* — 2011. — Vol. 64, № 10. — P. 845–849.
11. de Filippi C.R., de Lemos J.A., Christenson R.H. et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults // *JAMA.* — 2010. — № 304. — P. 2494–2502.
12. Filusch A., Giannitsis E., Katus H.A., et al. High-sensitive troponin T: a novel biomarker for prognosis and disease severity in patients with pulmonary arterial hypertension // *Clin. Sci. (Lond.)*. — 2010. — № 119. — P. 207–213.
13. Filusch A., Giannitsis E., Katus H.A. et al. High-sensitive troponin T: a novel biomarker for prognosis and disease severity in patients with pulmonary arterial hypertension // *Clin. Sci. (Lond.)*. — 2010. — № 119. — P. 207–213.
14. Hammarsten O., Fu M.L., Sigurjonsdottir R., Petzold M. et al. Troponin T percentiles from a random population sample, emergency room patients and patients with myocardial infarction // *Clin Chem.* — 2012. — № 58. — P. 628–637.
15. <http://ohsonline.com/articles/2012/08/28/task-force-updates-myocardial-infarction-definition.aspx>
16. Jaffe A.S. Troponin — past, present, and future // *Curr. Probl. Cardiol.* — 2012. — Vol. 37, № 6. — P. 209–228.
17. Keller T., Zeller T., Ojeda F., Tzikos S., Lillpop L., Sinning C., Wild P., Genth-Zotz S., Warnholtz A., Giannitsis E., Möckel M., Bickel C., Peetz D., Lackner K., Baldus S., Münzel T., Blankenberg S. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction // *JAMA.* — 2011. — № 306. — P. 2684–2693.
18. Korosoglou G., Lehrke S., Mueller D. et al. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque // *Heart.* — 2011. — № 97. — P. 823–831.
19. Lankeit M., Friesen D., Aschoff J. et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pul-

- monary embolism // *Eur. Heart. J.* — 2010. — № 31. — P. 1836–1844.
20. Latini R., Masson S., Anand I.S. et al. Investigators. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure // *Circulation.* — 2007. — № 116. — P. 1242–1249.
 21. de Lemos J.A., Drazner M.H., Omland T. et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population // *JAMA.* — 2010. — № 304. — P. 2503–2512.
 22. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions // *Circulation.* — 2011. — № 124. — P. 574–651.
 23. Lippi G., Montagnana M., Aloe R., Cervellin G. Highly sensitive troponin immunoassays: navigating between the scylla and charybdis // *Adv Clin Chem.* — 2012. — № 58. — P. 1–29.
 24. 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.
 25. Mills N.L., Lee K.K., McAllister D.A. et al. Implications of lowering threshold of plasma troponin concentration in diagnosis of myocardial infarction: cohort study // *BMJ.* — 2012. — № 344. — P. 1533.
 26. Morrow D.A., Rifai N., Tanasijevic M.J. et al. Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndromes: a Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B Substudy // *Clin Chem.* — 2000. — Vol. 46, № 4. — P. 453–460.
 27. Mueller M., Biener M., Vafaei M. et al. E. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome // *Clin Chem.* — 2012. — Vol. 58. — P. 209–218.
 28. Ndrepepa G., Braun S., Mehilli J. et al. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin // *Am. Heart. J.* — 2011. — № 161. — P. 68–75.
 29. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature // *Circulation.* — 1979. — № 59. — P. 607–609.
 30. Reichlin T., Irfan A., Twerenbold R. et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction // *Circulation.* — 2011. — № 124. — P. 136–145.
 31. Reichlin T., Schindler C., Drexler B. et al. One-Hour Rule-out and Rule-in of Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin T // *Arch. Intern. Med.* — 2012. — Vol. 172, № 16. — P. 1211–1218.
 32. Reiter M., Twerenbold R., Reichlin T. et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays // *Eur. Heart. J.* — 2011. — № 32. — P. 1379–1389.
 33. Saenger A.K., Beyrau R., Braun S., Cooray R., Dolci A., Freidank H., Giannitsis E., Gustafson S., Handy B., Katus H., Melanson S.E., Panteghini M., Venge P., Zorn M., Jarolim P., Bruton D., Jarasusch J., Jaffe A.S. Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay // *Clin. Chim. Acta.* — 2011. — № 412. — P. 748–754.
 34. Saunders J.T., Mambi V., de Lemos J.A. et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary artery disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Circulation.* — 2011. — № 123. — P. 1367–1376.
 35. Schreiber D.H., Agbo C., Wu A.H. Short-term (90min) diagnostic performance for acute non-ST segment elevation myocardial infarction and 30-day prognostic evaluation of a novel third-generation high sensitivity troponin I assay // *Clin Biochem.* — 2012. — Vol. 45, № 16–17. — P. 1295–1301.
 36. Testa L., Van Gaal W.J., Biondi Zoccai G.G. et al. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition // *QJM.* — 2009. — № 102. — P. 369–378.
 37. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction // *Circulation.* — 2012. — Vol. 126, № 16. — P. 2020–2035.
 38. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. et al. Universal definition of myocardial infarction. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction // *Circulation.* — 2007. — Vol. 116, № 22. — P. 2634–2653.
 39. Thygesen K., Mair J., Katus H. et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care // *Eur. Heart. J.* — 2010. — № 31. — P. 2197–2204.
 40. Thygesen K., Mair J., Giannitsis E. et al. How to Use High-Sensitivity Cardiac Troponins in Acute Cardiac Care // *Eur. Heart. J.* — 2012. — Vol. 33, № 18. — P. 2252–2257.
 41. White H.D. Pathobiology of troponin elevations // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — № 57. — P. 2406–2408.
 42. Wu A.H., Apple F.S., Gibler W.B. et al. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases // *Clin Chem.* — 1999. — Vol. 45, № 7. — P. 1104–1121.

ТРЕТЄ УНІВЕРСАЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ІНФАРКТУ МІОКАРДА: ВИРІШАЛЬНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИСОКОЧУТЛИВИХ ТРОПОНІНІВ

В.В. Вельков

Огляд, присвячений новим міжнародним діагностичним критеріям ІМ, які передбачають високочутливе вимірювання рівня кардіальних тропонінів. Наведено дані про новий діагностичний рівень високочутливих тропонінів, які характерні: 1) для ІМ першого і другого типу, 2) для ІМ, зв'язаних з кардіохірургією, в частности: а) с чрезкожним коронарним вмешательством, б) с тромбозом стентів, в) з аорто-коронарним шунтуванням. Розглянуто рекомендації, щодо алгоритмів серійного вимірювання високочутливих тропонінів при надходженні пацієнтів з ознаками ГКС.

THIRD UNIVERSAL DEFINITION OF MYOCARDIAL INFARCTION: THE DECISIVE ROLE OF HIGH SENSITIVE TROPONINS

V.V. Velkov

The brief review dealing with Third Universal Definition of Myocardial Infarction and with the usage of high sensitive troponins measurements for the diagnostics of different types of MIs.