

and is involved in substrate selection at the exofacial binding site / M.J. Seatter, S.A. De la Rue, L.M. Porter, G.W. Gould // *Biochemistry*. — 1998. — Vol. 37, № 5. — P. 1322–1326.

32. Ready, set, internalize: mechanisms and regulation of GLUT4 endocytosis / C.N. Antonescu, M. Foti, N. Sauvonnnet A. Klip // *Biosci. Rep.* — 2009. — Vol. 29, № 1. — P. 1–11.
33. Shepherd P.R. Mechanisms regulating phosphoinositide 3-kinase signalling in insulin-sensitive tissues // *Acta Physiol. Scand.* — 2005. — Vol. 183, № 1. — P. 3–12.
34. Thorens B. Glucose transporters in the regulation of intestinal, renal, and liver glucose fluxes // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 270, № 4, Pt. 1. — P. G541–G553.
35. Transcriptional regulation of glucose sensors in pancreatic beta cells and liver / S.S. Im, S.Y. Kim, H.I. Kim, Y.H. Ahn // *Curr. Diabetes Rev.* — 2006. — Vol. 2, № 1. — P. 11–18.
36. Uldry M., Thorens B. The SLC2 family of facilitated hexose and polyol transporters // *Pflugers Arch.* — 2004. — Vol. 447, № 5. — P. 480–489.
37. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 114, № 9. — P. 1187–1195.
38. Vannucci S.J., Maher I.A., Simpson I.A. Glucose transporter proteins in brain: delivery of glucose to neurons and glia. // *Glia*. — 1997. — Vol. 21, № 1. — P. 2–21.
39. Visfatin is upregulated in type-2 diabetic rats and targets renal cells / Y.S. Kang, H.K. Song, M.H. Lee, G.J. Ko, J.Y. Han, S.Y. Han, K.H. Han, H.K. Kim, D.R. Cha // *Kidney Int.* — 2010. — Vol. 78, № 2. — P. 170–181.
40. Wilkinson-Berka J.L., Miller A.G. Update on the treatment of diabetic retinopathy // *Scientific World Journal.* — 2008. — Vol. 8. — P. 98–120.

ТРАНСПОРТЕРЫ ГЛЮКОЗЫ: ПРЕДПОСЫЛКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

V.P. Дрель

В обзоре рассмотрена биологическая роль основных типов транспортеров глюкозы человека. Представлены основные характеристики и локализация GLUT-транспортеров. Детально проанализирована структурная организация и основные механизмы регуляции функционирования GLUT-4 транспортера. Обобщены результаты исследований относительно роли GLUT-транспортеров при развитии основных диабетических осложнений.

GLUCOSE TRANSPORTERS: PREDICTORS OF DIABETIC COMPLICATIONS

V.R. Drel

In the review described the biological role of the main types of human glucose transporters. The main characteristics and localization of GLUT-transporters are presented. It is analysed in detail structural organization and main mechanisms of regulation of GLUT-4 transporter. Summarized the results of the role of GLUT-transporters in the development of main diabetic complications.

УДК 616.61-008.9-036.12

В.В. Вельков

НОВЫЕ МЕЖДУНАРОДНЫЕ КРИТЕРИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА И ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ТРОПОНИНЫ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И НОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ

ЗАО “ДИАКОН”,

г. Пущино, Московская область, Россия

Повышение эффективности кардиомаркеров и совершенствование диагностических критериев инфаркта миокарда. В 1979 г Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) предложила стандартизованные диагностические критерии инфаркта миокарда (ИМ) [40]. Причинами этого были большое разнообразие клинических симптомов у пациентов, поступающих с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС), и часто встречающиеся неоднозначные данные ЭКГ. Для решения этих проблем ВОЗ рекомендовала, что критериями установленного ИМ, являются четко трактуемые аномальные изменения на ЭКГ и/или четкое “изменение сывороточного фермента”. Критериями вероятного ИМ рекомендовалось считать наличие четких серийных изменений на ЭКГ, персистирующих более 24 ч “с или без” наличия четких изменений активности ферментов [40]. Конкретных указаний, касающихся “сывороточных ферментов” и их пограничного уровня, не было. Выбор был предоставлен врачам. И, как правило, он касался измерения общей активности креатинкиназы (КК), КК МБ, а позже — ее массы. Ключевым моментом в дальнейшей эволюции критериев ИМ стала разработка тестов на кардиальные тропонины. Первые исследования показали, что повышенный циркулирующий уровень сТnТ и сТnI действительно сильно связан с повреждениями миокарда [6]. Более того, оказалось, что от 12% до 39% пациентов, поступивших с подозрением на ИМ, являлись “отрицательными по массе КК МБ”, но “положительными по тропонинам”. Мета-анализ многочисленных проспективных исследований показал, что “КК МБ отрицательные” и одновременно “сТn положительные” пациенты имеют высокий риск неблагоприятных исходов, притом даже в отсутствие повторных ишемических событий. Таким образом, стало

очевидным, что повышенный тропонин это не только маркер ИМ, но и показатель риска будущих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [13]. Дальнейшие исследования показали, что на всем спектре тяжести ОКС даже слегка повышенная концентрация тропонинов связана с повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [42], при этом независимо от уровня креатинкиназы миоглобина (КК МБ) [37,41].

В итоге, к концу девяностых годов Международное сообщество кардиологов пришло к согласию, что любая степень миокардиального некроза, вызванная ишемией, должна обозначаться как ИМ. К этому времени накопились многочисленные данные, что именно тропонины — это наиболее чувствительные и специфические маркеры именно такого некроза. В 2000 г. группа европейских и американских экспертов (Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee) сформулировала первое всеобщее (universal) определение ИМ [41]. Согласно нему, термин ИМ должен был применяться только при наличии очевидных доказательств миокардиального некроза, связанного с ишемией миокарда и выявляемого с помощью функциональной диагностики (ЭКГ, коронарографии и др.) При этом “индикатором миокардиального некроза являлась максимальная концентрация сTnT или сTnI, превышающая по крайней мере, в течение первых 24 ч уровень тропонинов, характерный для 99-й перцентили нормальной популяции, по крайней мере, на одно его значение”. Иначе говоря — пограничный уровень сTn для ИМ — это двукратное значение концентрации уровня 99-й перцентили — (≥ 99 -я перцентиль $\times 2$). В случае, если измерение тропонинов было недоступным, рекомендовалось определение КК-МБ (масса), причем диагностическим в отношении ИМ также считался уровень “ ≥ 99 -я перцентиль $\times 2$ ” [3].

Особо отметим, что в то время не было ни одного теста, чувствительность которого позволяла бы точно и надежно определять уровень тропонинов в нормальной популяции и устанавливать концентрацию, характерную для 99-й перцентили.

Применение первого всеобщего определения инфаркта миокарда значительно повысило статистику его выявления и снизило статистику неблагоприятных исходов. Недавно опубликованы результаты исследования [8] долгосрочных по-

следствий (наблюдение 10 лет) диагностики ИМ с помощью трех различных критериев, включавших: 1) типичные симптомы и персистенцию элевации ST сегмента или блокаду левой ножки пучка Гиса — “ИМ ST критерий”; 2) повышение КК МБ и типичные симптомы ишемии — “КК МБ критерий” и, 3) повышение сTnI (≥ 99 -я перцентиль $\times 2$) и типичные симптомы ишемии — “сTnI критерий”. Оказалось, что у пациентов, у которых ИМ был диагностирован только согласно критериям “ИМ ST” и “ИМ КК МБ”, значительное количество случаев ИМ осталось не выявленными, что привело к повышению их смертности. Напротив, диагностика с помощью тропонинов приводила к выявлению большего количества случаев ИМ и, в итоге, к снижению смертности.

В целом, было показано, что критерии ИМ согласно элевации ST сегмента и повышению активности КК МБ не выявляют значительное количество пациентов, имеющих в течение 10 лет высокий риск летальности. “В популяции с широким спектром ОКС первое универсальное определение ИМ повышает количество диагнозов ИМ на 25% и является независимым предиктором смертности в течение 10 лет” [8].

Второе всеобщее определение инфаркта миокарда. Этот документ был подготовлен в 2007 г. объединенной рабочей группой экспертов Европейского общества кардиологов, Американского колледжа кардиологии, Американской ассоциации сердца и Всемирной кардиологической федерации, которая предложила следующую классификацию различных типов ИМ [51] (рис. 1):

- ИМ тип 1. Спонтанный ИМ, связанный с ишемией вследствие первичного коронарного события (эрозия и/или разрушение, растрескивание или расслоение бляшки);
- ИМ тип 2. Вторичный ИМ, связанный с ишемией, вызванной недостатком кислорода, например, при коронарном спазме, коронарной эмболии, анемии, аритмии, гипер- или гипотензии;
- ИМ тип 3. Внезапная коронарная смерть (включая остановку сердца), часто с симптомами предполагаемой ишемии миокарда — ожидаемой новой элевацией ST и новой блокадой левой ножки пучка Гиса, выявлением свежего тромба коронарной артерии при ангиографии и/или аутопсии, а также смерть, наступившая до получения образцов крови или перед повышением концентрации маркеров;

- ИМ тип 4а. ИМ, ассоциированный с чрезкожным коронарным вмешательством ЧКВ (ИМ-ЧКВ);
- ИМ тип 4б. ИМ, связанный с тромбозом стента, подтвержденным ангиографией или на аутопсии;
- ИМ тип 5. ИМ, ассоциированный с аорто-коронарным шунтированием (АКШ-ИМ).

В качестве диагностического критерия ИМ типов 1 и 2 рекомендовалось:

- “повышение или снижение уровня кардиальных маркеров (предпочтительно — тропонинов), по крайней мере, на одно значение, характерное для 99-й перцентили, (“ $\geq 2 \times 99$ -я перцентиль”),
- одновременно с наличием, по крайней мере, одного из следующих признаков: 1) симптомов ишемии, 2) изменений ЭКГ, указывающих на вновь развившуюся ишемию, 3) появления патологического зубца Q, 4) дополнительной гибели миокарда или регионального нарушения подвижности сердечной стенки, доказанные путем визуализации (имиджинга).

Также второе всеобщее определение ИМ устанавливало, что диагностическим уровнем тропонинов является:

- для ИМ-ЧКВ, (тип 4а) — трехкратное превышение уровня 99-й перцентили (“ ≥ 99 -я перцентиль $\times 3$ ”);
- для ИМ-АКШ — пятикратное (“ ≥ 99 -я перцентиль $\times 5$ ”).

Важным нововведением в документе 2007 г. было необходимое условие повышения или снижения уровня кардиомаркеров, (предпочтительно тропонинов) [51].

Весьма показательными оказались результаты применения критериев второго всеобщего определения ИМ к диагностике ИМ-ЧКВ. Как указывалось, согласно второму определению ИМ-ЧКВ диагностировался как повышение тропонина “ ≥ 99 -я перцентиль $\times 3$ ”. Мета-анализ 15 исследований, включавших 7578 пациентов, перенесших ЧКВ, показал, что у 28,7% из них было послеоперационное повышение тропонина, при этом ИМ-ЧКВ был диагностирован у 14,5% больных. Чем сильнее был повышен тропонин — тем выше был риск неблагоприятных исходов в течение 18 месяцев (повторная реваскуляри-

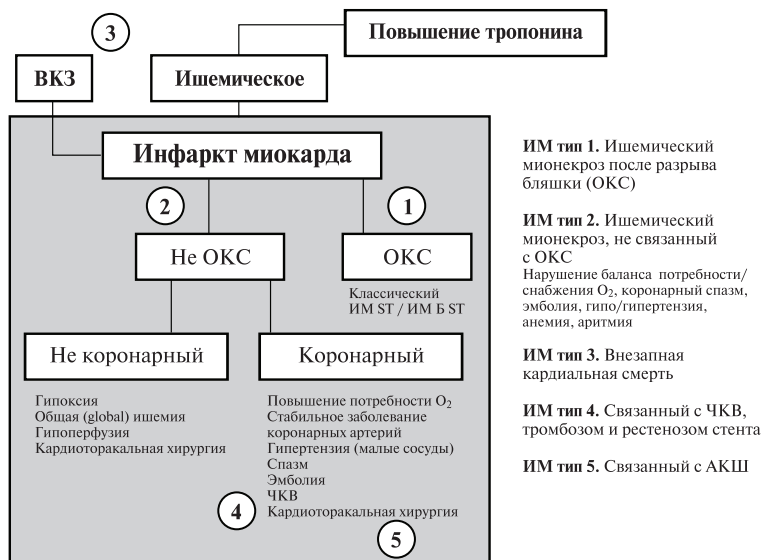


Рис. 1. Типы инфаркта миокарда и их патофизиологические характеристики [51]

зация, АКШ, повторный ИМ, смерть). Авторы сделали вывод: “измерение тропонинов после ЧКВ должно быть обязательным” [50].

Главная причина появления третьего всеобщего определения ИМ — разработка высокочувствительного метода измерения концентрации кардиальных тропонинов (hs cTn — high sensitive cardiac troponin — высокочувствительный кардиальный тропонин, англ.)

Высокочувствительные тропонины: новые возможности. Именно высокочувствительные тропонины решили “проблему 99-й перцентили”, но, как это обычно бывает, создали новые и совершенно неожиданные. “Тропонин-отрицательных” не стало: оказалось, что средний нормальный уровень hs cTn составляет 2–5 нг/л, а уровень 99-й перцентили — 14–20 нг/л (в зависимости от конкретного hs cTn-теста), Точность при этом также высокая, коэффициент вариации (КВ) <10% [1, 2, 16, 31].

Полагается, что в норме причины выхода тропонинов в кровоток могут быть таковы [14, 17]:

1) маломасштабный некроз миоцитов. Это наиболее распространенный процесс, который может вызываться ишемическим или воспалительным состоянием, прямой травмой и токсическими причинами, включая сепсис.

2) апоптоз, или запрограммированная смерть клеток. Апоптоз на фоне сохраненной целостности клеточных мембран связан с активацией каспаз, вызывающих деградацию структурных белков миокарда, что может приводить к высвобождению тропонинов в кровоток.

3) нормальный метаболизм миоцитов. На протяжении жизни обновлению подвергаются около 50% кардиомиоцитов. Пока неясно, связан ли процесс обновления миоцитов с высвобождением тропонинов в кровотоки.

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.

5) повышенная проницаемость клеточных стенок. Обратимое повреждение мембран кардиомиоцитов при напряжении миокарда или при ишемии позволяет тропонинам цитозоля выходить в кровотоки.

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 [14, 17]. Особо отметим, что выход тропонинов наблюдается при интенсивных физических нагрузках, после марафонских забегов и при стресс-тестах. Повышенные после марафонского забега тропонины приходят в норму через 72 ч [1, 47].

Как тропонины выходят в кровотоки при остром коронарном синдроме. Тропонины в миоцитах содержатся в двух пулах: в структурном, когда находятся в миофибриллах, и цитозольном — в свободном от миофибрилл состоянии и в комплексе с другими тропонинами. Именно цитозольный пул и выходит в кровотоки при раннем развитии повреждений миокарда. hscTn тесты фиксируют именно этот ранний выход цитозольных тропонинов в кровотоки и отражают динамику этого процесса. Относительно длительный выход тропонинов из разрушенных миофибрилл, связан с более серьезными повреждениями миокарда. “Постулировано, что выход тропонинов из структурного пула — это синоним клеточной смерти, а выход тропонинов из цитозольного пула может быть связан как с обратимыми, так и с необратимыми повреждениями” [17]. Многочисленные исследования показывают, что при ОИМ cTnI циркулирует: а) как свободный cTnI, б) как бинарный комплекс cTnI-cTnC и в) как тройной комплекс cTnI-cTnC-cTnT. Более того, в крови присутствуют продукты:

N-терминальной деградации cTnI, а также фосфорилированные и окисленные производные как свободного cTnI, так и его двойных и тройных комплексов. При этом у разных пациентов соотношение концентраций всех этих форм cTnI и его комплексов индивидуальное. И, похоже, при развитии ОИМ, соотношение концентрации этих форм может меняться [12, 20, 27, 32]. Все это связано с трудностью стандартизации hscTn тестов. Высококочувствительное определение тропонинов базируется на моноклональных антителах, узнающих различные эпитопы cTn. Таких эпитопов может быть весьма много. Более того у разных пациентов они могут разными, а у одного и того же пациента соотношение этих эпитопов может меняться в течение развития ОКС и, не исключено, может быть различным при повторных ОКС. Кроме того, могут быть эпитопы, чья антигенная эффективность зависит от гепарина, от наличия гетерофильных антител, от связывания аутоантител [4, 26, 49].

Такая эпитопная вариабельность и динамичность гетерогенной популяции циркулирующих тропонинов приводит к тому, что различные производители тропониновых тестов, чтобы улучшить их чувствительность, включают в тест все большее количество различных антител. В итоге, тесты различных производителей имеют: а) разные показатели чувствительности, б) разные значения 99-ой перцентили и, в) разные значения диагностического уровня. Некоторые hs-cTnI тесты показывают, что нормальный уровень тропонина у мужчин и женщины — разный, другие такой разницы “не видят”. Полагается, что “для диабетиков и для пожилых лиц должен быть отдельный пограничный уровень hs-cTn тестов, и более того, разный для тестов различных производителей” [4, 26]. В целом, “все эти данные показывают, что сравнение абсолютной концентрации тропонинов, полученных с помощью тестов различных производителей, невозможно” [4]. Кроме причин, приведенных выше (гетерогенность и непостоянство популяции изоформ cTnI и их комплексов) приводятся данные и о том, что даже в тех случаях, когда производитель применяет тесты с идентичными антителами, но на разных платформах — то результаты измерений могут не совпадать [4].

Высококочувствительные cTn тесты классифицируются по степени их чувствительности, т.е. по проценту лиц нормальной популяции, у которых определяется концентрация cTn ниже

верхнего нормального уровня (99-й перцентили). Лучшие, не высокочувствительные сTn тесты обнаруживают тропонин у <50% здоровых лиц. Первое поколение hscTn тестов — у 50–75%; второе поколение hscTn тестов — у от 75 до 95%. Третье поколение hscTn тестов — у 95% “здоровых” лиц [5].

Клиническая ценность hs сTn тестов. Многочисленные исследования показали [1, 2, 16, 31], что:

1) нормальный уровень кардиальных тропонинов, определяемый большинством hscTn тестов составляет 2–7 нг/л (0,002–0,007 нг/мл),

2) уровень, соответствующий 99-й перцентили (верхний референтный предел), является специфическим для различных диагностических наборов различных производителей; (так, 99-я перцентиль теста hscTnI Singulex Erenna — 8,0 нг/л; теста hscTnI Abbott ARCHITECT — 12 нг/л; теста hscTnT Roche — 14 нг/л; теста hscTnI PATHFAST Mitsubichi — 20 нг/л; теста hsTnI ADVIA Centaur Siemens — 40 нг/л) [1];

3) уровень hs-сTn должен интерпретироваться как количественная переменная, терминов “тропонин-отрицательный” и “тропонин-положительный” следует избегать;

4) в общей популяции значения hs-сTn тестов, слегка превышающие уровень 99-й перцентили, выявляют лиц с повышенным риском структурных заболеваний миокарда и риском смертности от всех причин;

5) короткий период ишемии, не связанный с явным ИМ, вызывает высвобождение в кровоток небольшого количества hs-сTn;

6) при стабильных заболеваниях коронарных артерий повышенный уровень hs-сTn связан с риском кардиоваскулярной смерти и сердечной недостаточности, но не с риском ИМ;

7) у пациентов с симптомами ОКС hscTn — это ранний маркер ИМ, который, по сравнению с “обычными” сTn тестами, выявляет большее количество пациентов с диагнозом ИМ Б ST (ИМ без элевации ST сегмента) и является независимым предиктором неблагоприятных исходов;

8) динамика циркулирующего уровня hs-сTn (повышение, постоянство, снижение) дифференцирует острый некроз кардиомиоцитов от их хронического повреждения;

9) с помощью серийных измерений hscTn диагноз ИМ можно подтвердить или исключить в первые часы после поступления;

10) повышенный уровень hs-сTn может быть связан и с неишемическими причинами, которые следует устанавливать;

11) вне зависимости от того, вызвано ли повышение hscTn ишемическими или другими причинами, во всех случаях повышенный hscTn — предиктор неблагоприятных исходов, включающих: повторные ОКС, фатальные и нефатальные ИМ и смертность от всех причин [1, 2, 16, 31].

Специальные проспективные исследования показали, что в общей популяции до 2% здоровых лиц имеют значения hscTn > 99-й перцентили. Впоследствии у таких лиц обнаруживались стабильные заболевания коронарных артерий, сердечная и почечная недостаточность, гипертрофия левого желудочка, либо комбинации этих патологий, в целом не связанных с ишемическим высвобождением тропонинов из миокарда [9, 30, 46, 55].

В итоге были сделаны следующие обобщения:

- небольшое повышение hscTn > 99-й перцентили характерно для пациентов со структурной патологией миокарда, включающей стабильные заболевания коронарных артерий [26];
- при стабильной сердечной недостаточности медиана концентрация hscTnT составляет 12 нг/л, что очень близко к значению 99-й перцентили — 14 нг/л (тест hscTnT Roche) [29];
- при подозреваемой стабильной стенокардии уровень hscTn выше 99-й перцентили обнаруживается у 37% пациентов с бляшками в коронарных артериях [26, 39];
- высокочувствительные тропонины могут быть повышены как у нормотензивных [28], так и у гипертензивных пациентов с острой эмболией легочной артерии [10]. И, главное, любые повышения hs сTn независимо от их причины, все равно являются предикторами неблагоприятных исходов [1, 2, 16, 31].

Таким образом, еще раз стало ясным: плата за высокую чувствительность — снижение специфичности, повышение hscTn может быть связано и со структурными повреждениями миокарда, связанными, в свою очередь с большим количеством различных, не ишемических причин.

Ключ к повышению специфичности hscTn — серийные измерения при наличии симптомов, указывающих на ОКС (сердечная боль). Если повышенный при первом измерении уровень hs-сTn вызван: стабильными заболеваниями

коронарных артерий; хронической сердечной недостаточностью; нестабильной стенокардией и др. не ишемическими причинами; то при серийных измерениях уровни hs-cTn. повышаться не должны. При серийных измерениях повышение уровня hs-cTn (>99-й процентиля) указывает на ИМ Б ST [1, 2, 16, 31]. Самое принципиальное: для диагностики ИМ с помощью высокочувствительных тропонинов следует принимать во внимание не только их “одноразовые” повышенные абсолютные значения их концентрации, но и динамику их изменения (дельту) [22, 52].

Как указывалось, “обычные” тропонины выявляют большее количество случаев ИМ, чем КК МБ. Крайне существенно, что высокочувствительные тесты выявляют еще большее количество случаев ИМ Б ST, чем “обычные” cTn тесты. В итоге, значительное количество пациентов, у которых на основании “обычных” cTn тестов диагностировалась нестабильная стенокардия, с помощью высокочувствительных были отнесены к группе с ИМ Б ST. При этом диагностика была более ранней — в течение первых 3–6 ч, что, при применении адекватных лечебных мероприятий, давало значительное уменьшение числа неблагоприятных исходов по сравнению с таковыми, при диагностике с помощью обычных тропонинов [22, 52].

Рассмотрим в этой связи результаты двух проспективных исследований, направленных на выяснение клинических последствий внедрения в практику hscTn тестов. В первой фазе исследования [33], наблюдали 1038 пациентов, поступивших с признаками ОКС. Измеряли hscTnI (тест Abbott Architect, 99-я перцентиль — 0,012 нг/мл, КВ=20,8%). Пограничным диагностическим уровнем для ИМ считали >0,20 нг/мл и пациентом с диагнозом ИМ, поставленным согласно этому критерию, проводились соответствующие мероприятия. Во второй фазе (1054 пациентов с признаками ОКС) пограничный уровень для ИМ снизился в 4 раза — до 0,05 нг/мл, КВ=7,2%. В течение одного года фиксировались неблагоприятные исходы: повторные ИМ, и кардиоваскулярная смерть. Показано, что снижение пограничного уровня cTnI в 4 раза повысило количество выявленных ИМ на 29% и привело к снижению количества повторных ИМ в 2,6 раза и смертности в 1,9 раза (наблюдение 1 год) [33]. В следующем исследовании (наблюдались 2092 пациента, имевших при поступлении с признаками ОКС), пограничным для ИМ считали прежний

уровень — 0,05 нг/л. Однако в течение года регистрировали исходы и у пациентов, у которых при поступлении hs cTnI был ниже пограничного и находился в диапазоне от 0,012 (>99-я процентиля) до 0,049 нг/мл (ниже уровня, считавшегося пограничным для ИМ). Пациенты с уровнем <0,050 и >0,012 нг/мл полагались не имеющими ИМ со всеми вытекающими последствиями. Показано, что “снижение диагностического уровня до 99-й процентиля повышает количество выявленных пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов и диагностируемых ИМ на 47%” [34].

Таким образом, замена КК МБ на “обычные” тропонины повысила количество выявляемых ИМ на 25%, а замена “обычных” тропонинов на высокочувствительные — еще почти на 50%.

Третье всеобщее определение инфаркта миокарда: высокочувствительные тропонины в динамике. Этот документ разработан Европейским обществом кардиологии, Американским колледжем кардиологии, Американской ассоциацией сердца и Всемирной федерацией сердца [53]. Принципиально, что текущее всеобщее определение ИМ направлено не столько на установление конкретного пограничного уровня тропонинов для диагностики ИМ, сколько на наиболее раннее выявление повреждений миокарда при симптомах ишемии [53].

Третье всеобщее определение ИМ [53] устанавливает, что:

- предпочтительными маркерами для диагностики ИМ являются cTnT или cTnI;
- значения концентрации cTn должны выражаться в нг/л или пг/мл;
- повышенная концентрация cTn — это уровень, превышающий таковой для 99-й процентиля (только hs cTn тесты способны определять в здоровой популяции уровни тропонинов для 99-й процентиля);
- конкретные значения концентрации тропонина, характерные для 99-й процентиля, 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-й процентиля — существенно для диагноза ОИМ;
- дискриминирующее значение 99-й процентиля, необходимое для принятия решения о постановке или исключения диагноза ИМ

- должно быть определено в каждой лаборатории для каждого специфического теста (с соответствующим контролем качества);
- количественные критерии повышения сTn зависят от конкретного теста и могут быть установлены на основании профиля точности каждого индивидуального теста, включая hscTn тесты;
 - оптимальное значение КВ при 99-й перцентили — 10%;
 - использование тестов, не имеющих при 99-й перцентили КВ ≤ 10%, делает определение значимого изменения уровня тропонинов более трудным, но не приводит к ложноположительным результатам;
 - тесты с КВ > 20% при 99-й перцентили использовать не должны [53].

В случаях, когда измерение сTn недоступно, рекомендуется измерение КК МБ (масса). Другие кардиомаркеры (активность общей КК, активность КК МБ, АлАТ, АсАТ и др.) для диагностики ИМ применяться не должны и имеют в настоящее время только историческое значение [53]. (Миоглобин в новом определении ИМ не упоминается. — прим. авт.).

Главное в диагностике ИМ типов 1 и 2 — «выявление повышения и/или снижения концентрации кардиомаркера [предпочтительно кардиального тропонина (сTn)], по крайней мере, на одно значение 99-й перцентили, соответствующее верхней границе референтного

уровня», т.е. “≥99-я перцентиль × 2”, как и во втором определении.

Дополнительно должен иметь место, по крайней мере, один из пяти подтверждающих признаков ИМ: 1) симптомы ишемии; 2) новое (или предположительно новое) значительное изменение сегмента ST и зубца T, или блокада левой ножки пучка Гиса; 3) появление патологического зубца Q; 4) дополнительная гибель миокарда или региональное нарушение подвижности миокарда, доказанные путем визуализации (имаджинга); 5) обнаружение внутрикоронарного тромба при ангиографии или на аутопсии (это новый, по сравнению с предыдущим определением ИМ, признак) [53].

“В высшей степени важно не только отличить ИМ типа 1 от ИМ типа 2, но и установить причины, связанные с неишемическими повышениями тропонинов, которые могут иметь как кардиальную, так и системную этиологию” [38]. “ИМ не является синонимом ОКС, (под ОКС следует понимать последствия разрыва бляшки и тромбоза). Таким образом, ишемия, вызванная стабильными повреждениями миокарда или повышенной потребностью в кислороде, хотя и может быть причиной ИМ типа 2, но не считается вызванной ОКС”. “Повышенный тропонин не является признаком ИМ, скорее это чувствительный и специфичный показатель миокардиального некроза, неспецифический по отношению к этиологии такого некроза [38] (рис. 2).

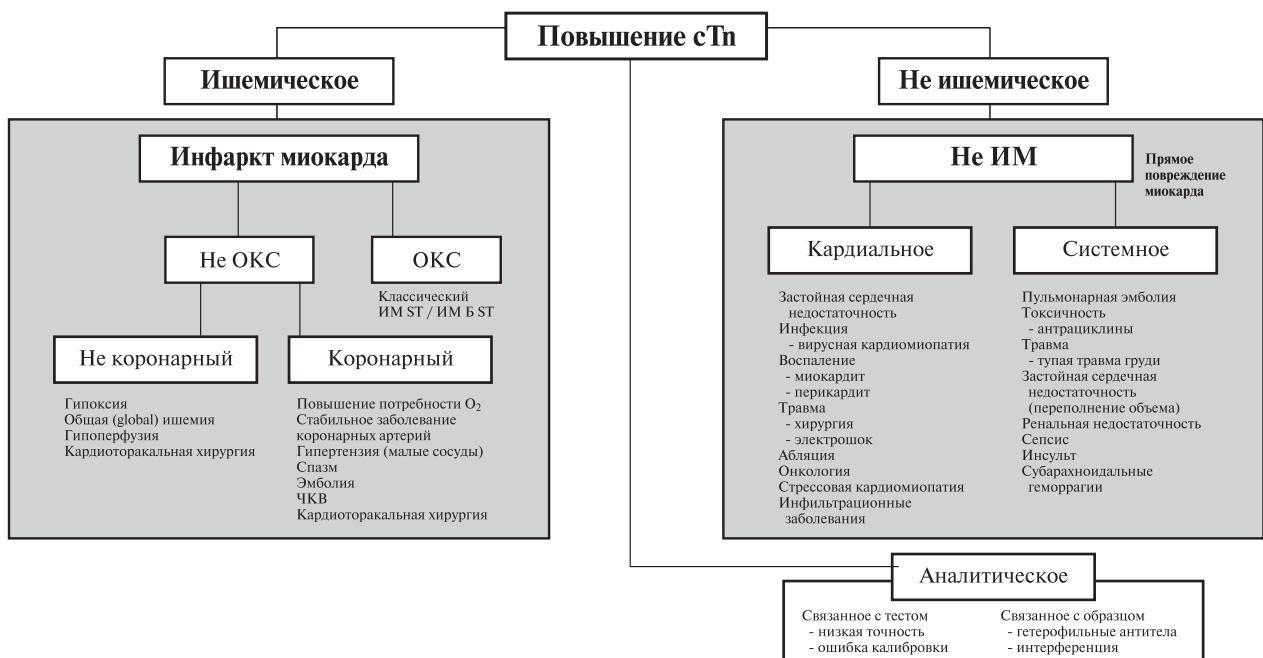


Рис. 2. Патофизиологические механизмы, связанные с ишемическими и неишемическими повышениями тропонинов [38]

“Всем практикующим врачам для выработки решения о начале соответствующей терапии или интервенционистского вмешательства важно полностью понимать причину и значение повышенного тропонина у данного конкретного пациента” [38]. Хотя дельта и позволяет дифференцировать ОИМ от повышения hscTn, вызванного не острыми коронарными причинами, она не отличает ИМ типа 1 от типа 2. С повышением чувствительности hscTn тестов, как оказалось, выросло и количество диагностируемых ИМ типа 2 [25].

Еще раз подчеркнем, что дифференциальная их диагностика остается весьма серьезной и актуальной задачей. ИМ типа 1 обычно вызывается разрывом бляшки и мероприятия, применяемые в таких случаях — агрессивная антикоагуляционная терапия и реваскуляризация. Причины ИМ типа 2 — ишемия, вызываемая нарушением баланса потребности и снабжения кислородом, причинами которого могут быть тахикардия, гипо- или гипертензия и др. В этих случаях проводятся мероприятия, адекватные патофизиологии. ИМ типа 2 обычно имеет место у критически больных пациентов или у пациентов, перенесших коронарные или некардиальные хирургические вмешательства.

В данный момент для дискриминации между ИМ типа 1 и типа 2 рекомендуется клиническое обследование [38].

Согласно третьему всеобщему определению ИМ, связанный с ЧКВ (тип 4а), диагностируется:

- у пациентов с нормальным исходным уровнем сТn — при превышении уровня 99-й процентили в течение 48 ч после процедуры в пять раз (>99 -я процентиль $\times 5$);
- у пациентов с исходно повышенным сТn (стабильным или снижающимся) — при повышении исходного уровня сТn более чем на 20% при дополнительном наличии, по крайней мере, одного из следующих признаков, включающих:
 - симптомы миокардиальной ишемии,
 - вновь появившиеся признаки ишемии на ЭКГ,
 - осложнения, связанные с чрескожной процедурой (по результатам ангиографии),
 - гибель дополнительной части миокарда или региональное нарушение подвижности миокарда, доказанные путем визуализации (имиджинга) [53].

Отметим, для определения риска развития ИМ-ЧКВ наиболее прогностическими считаются предоперационный уровень тропонина [38].

Таким образом, повышенный предоперационный уровень тропонина может быть прогностическим для исходов ЧКВ, а послеоперационный (>99 -я процентиль $\times 5$) — диагностическим для ИМ-ЧКВ.

Инфаркт миокарда, связанный с тромбозом стента (тип 4b), диагностируется с помощью коронарной ангиографии или на аутопсии при наличии миокардиальной ишемии и при, крайней мере, двукратном превышении 99-й процентили уровня сТn (>99 -я процентиль $\times 2$ ”).

Инфаркт миокарда, связанный с рестенозом после чрескожным коронарным вмешательством (тип 4с), диагностируется:

- при наличии $\geq 50\%$ стенозов при коронарной ангиографии,
- либо как комплексное поражение, ассоциированное с ростом и/или падением уровня сТn >99 -й процентили при отсутствии значительной обструкции коронарных артерий после:
 - а) первоначально удачной постановки стента, или
 - б) баллонной ангиопластики стенозированной коронарной артерии ($< 50\%$).

Инфаркт миокарда, связанный с аорто-коронарным шунтированием (тип 5), у пациентов с нормальным исходным сТn диагностируется при повышении в течение 48 ч после операции уровня сТn, превышающего 99-ю процентиль в десять раз (>99 -я процентиль $\times 10$) при одновременном наличии, по крайней мере, одного из дополнительных критериев, включающих:

- появление патологического зубца Q или блокада левой ножки пучка Гиса,
- ангиографически подтвержденную окклюзию нового шунта или исходной коронарной артерии,
- гибель участка миокарда или региональное нарушение подвижности миокарда, доказанное путем визуализации (имаджинга) [53].

В целом, в третьем всеобщем определении ИМ по сравнению со вторым, для ИМ-ЧКВ пороговый уровень тропонина (теперь уже высокочувствительного) повышен в 1,6 раза, а для диагностики ИМ-АКШ — в 2 раза [3, 53].

Третье всеобщее определение ИМ вводит два новых типа ИМ.

Реинфаркт — это ОИМ, развившийся в течение 28 дней после первого или повторного эпизода ИМ. У таких пациентов можно не определять КК-МВ, но рекомендуется серийное измерение hscTn, при этом повышение его уровня $\geq 20\%$ подтверждает развитие реинфаркта [43].

Повторный инфаркт миокарда — это появление признаков ИМ более чем через 28 дней, прошедших после первого ИМ. Дифференциация реинфаркта и повторного ИМ важна для обработки результатов проспективных исследований, устанавливающих риски различных неблагоприятных исходов. У пациентов с подозреваемым повторным ИМ рекомендуется немедленное измерение тропонина, повторное — через 3–6 ч. Если исходный тропонин нормальный — для диагностики повторного ИМ рекомендуются те же критерии, что и для диагностики ИМ типов 1 и 2. Если при подозрении на повторный ИМ исходные тропонин повышен, дальнейшее повышение его уровня на 20% подтверждает диагноз ИМ [53].

Алгоритмы серийных высокочувствительных измерений тропонинов. Конкретных рекомендаций, касающихся алгоритма серийных измерений hscTn третье всеобщее определение ИМ не дает. Однако группа экспертов, принимавших участие в его подготовке, в отдельной статье рекомендует оценку динамики значений Tn (дельты) при поступлении, через 3 ч. и, в случае неясной картины, по решению врача через 6 ч (рис. 3) [52].

Особо подчеркнем, что в данном алгоритме диагностическим для ИМ считается не превышение уровня тропонина, соответствующего 99-й процентилю, в 2 раза (>99 -я процентиль $\times 2$), как это рекомендует третье всеобщее определение ИМ [53], а относительные значения дельты через 3 ч после поступления. Если исходный уровень сTn был <99 -й процентилю диагностической для ИМ считается дельта $>50\%$, а если исходный уровень сTn был >99 -й процентилю диагностической считается дельта $>20\%$ [52].

Отметим, что производители hscTn тестов так же рекомендуют диагностическими для ИМ считать не удвоенные значения 99-й процентилю, а значения дельты. При этом диагностические значения дельты разные, в зависимости от того, превышали или нет исходные значения 99-ю процентилю. В целом, при поступлении с признаками ОКС серийные высокочувствительные измерения тропони-

нов следует проводить вне зависимости от того, какими были исходные значения тропонина, выше или ниже 99-й процентилю.

Можно ли провести серийные измерения за более короткий период? Недавние публикации свидетельствуют: похоже, что “да”. Показано, что пациенты с ОИМ могут быть выявлены в течение 3 ч после поступления и при этом почти со 100%-ной чувствительностью и со 100%-ным отрицательным предиктивным значением [11,35,45]. Недавно разработанные алгоритмы серийных измерений позволяют с высокой надежностью подтвердить или исключить ИМ в течение 2 ч [43], в течение 90 мин [48] и в течение 1 ч [44].

Когда следует назначать высокочувствительное измерение тропонина. Поскольку повышенный уровень тропонина не является строго специфическим для ИМ, его измерение следует проводить только при наличии клинических указаний на подозреваемый ИМ.

Наивысший приоритет имеет назначение высокочувствительного измерения для диагностики ИМ при симптомах, указывающих на ишемию и при недиагностической картине ЭКГ [38].

Измерение тропонинов рекомендуется как перед ЧКВ и АКШ для оценки рисков, связанных с проведением данных процедур, так и после них, для выявления возможных ИМ, связанных с ЧКВ и АКШ (ИМ типа 4а, 4б, 4с и типа 5).

Тропонин также рекомендуется измерять для диагностики ИМ у пациентов с хроническими болезнями почек (ХБП), имеющих симптомы ИМ (независимо от тяжести ренальных нарушений) [38].



Рис. 3. Алгоритм серийных измерений hs cTn [52]

Если по итогам hs-тестов не могут быть выполнены специфические вмешательства, рутинное определение уровня тропонина при отсутствии ишемии не рекомендуется, за исключением:

- измерения тропонинов для прогнозирования состояния пациентов, имеющих ХБП,
- измерения тропонинов у пациентов, находящихся на химиотерапии и уже имеющих повреждения миокарда, вызванные фармпрепаратами [38].

Измерение hscTn при сердечной недостаточности. Мета анализ 16 исследований показал, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) повышенный уровень тропонинов связан с повышенным риском смертности, составляющим 2,85 и с повышенным риском главных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, составляющим 2,38 [36].

Согласно Международным рекомендациям, при начальном обследовании пациентов с подозреваемой или доказанной СН следует исключить наличие ИМ [15].

В общем, согласно таким рекомендациям [18, 38, 53] при СН измерения hscTn имеют следующие клинические значения:

- **При ХСН:**

- у пациентов с ХСН и с сохраненной или не сохраненной фракцией выброса повышенные тропонины (>99-й перцентили) имеют прогностическое значение для оценки риска госпитализации или смертности;
- при ХСН причины повышения сTn выше 99-й перцентили могут быть разными и вызванными как коронарными, так и не коронарными механизмами;
- хотя повышенные тропонины имеют при ХСН прогностическое значение, они не являются маркерами, дифференцирующими ишемическую или неишемическую этиологию СН [18];

- **При острой сердечной недостаточности:**

- при поступлении пациентов с признаками ОСН тропонин должен быть срочно измерен для: быстрого подтверждения или исключения ИМ типа I;
- повышенный при ОСН уровень тропонинов всегда должен интерпретироваться с большим подозрением на ИМ типа I, особенно в контексте наличия:
 - а) повышения или снижения этого маркера,
 - б) типичных симптомов ишемии при неинвазивном тестировании или при,

в) очевидной новой утрате функции миокарда;

- текущее всеобщее определение ИМ предусматривает, что только повышенный при ОСН уровень тропонинов, без дополнительного наличия особо оговариваемых дополнительных признаков ИМ, не достаточный для выявления ИМ, или типа ИМ;
- при ОСН тропонин, превышающий уровень 99-й перцентили, связан с высокой вероятностью неблагоприятного исхода, более высокая концентрация тропонина связана с более неблагоприятными исходами;
- у госпитализированных пациентов в острых случаях уровень сTn может повышаться и при лечении снижаться [18, 38].

В целом, при СН повышение уровня тропонина следует рассматривать как независимый предиктор неблагоприятных исходов как при ХСН, так и при ОСН, вне зависимости от механизма повышения этого маркера. Повышенный уровень тропонина при СН не является “ложноположительным”. Более того, если при СН и при серийных измерениях уровень тропонина повышается — это должно рассматриваться как основание для серьезного подозрения на развивающийся ИМ [18].

Повышенный уровень тропонинов при ренальной патологии. Полагается, что у пациентов со сниженными ренальными функциями (от умеренного снижения, до диализа и терминальных стадий) повышение уровня тропонина не связано со снижением ренального клиренса [19, 54], но связано с риском неблагоприятных исходов [23]. В обнародованных в 2013 г рекомендациях по диагностике и терапии заболеваний почек, полагается, что повышенный при ХБП уровень тропонинов в большей степени вызван СН (повышением массы левого желудочка, дисфункцией левого желудочка, повышенным уровнем NT-проBNP), нежели атеросклерозом или ишемией [24].

Согласно рекомендациям Национальной академии клинической биохимии США у пациентов с ХБП (независимо от ее тяжести) измерение тропонина следует проводить при наличии ишемических симптомов на ЭКГ [56].

При поступлении пациентов с терминальными стадиями болезней почек (ТСБП) рекомендуется для диагностики ОИМ концентрацию сTn измерять через 6–9 ч после поступления, при этом диагностическим полагать повышение

cTn \geq 20%. Измерение хронически повышенного уровня тропонинов при ТСБП может быть полезным для стратификации риска неблагоприятных исходов; при острых клинических изменениях этот уровень может служить исходным для отслеживания динамики тропонинов [38].

В целом, любое повышение уровня тропонинов связано с прогнозом неблагоприятных исходов и притом вне зависимости от их причины [38, 53].

Внедрение высокочувствительных тропонинов в практику: проблемы и перспективы. Что касается перспектив — они очевидны: это раннее выявление ИМ и значительная реклассификация диагнозов “нестабильная стенкардия” в диагноз ИМ Б ST. При проведении адекватных мероприятий все это должно привести к существенному снижению неблагоприятных исходов.

Проблемы, связанные с широким внедрением hs cTn тестов могут быть следующими.

1. *Необходимость обучения* клиницистов и врачей-лаборантов основным принципам применения высокочувствительного измерения уровня тропонинов, включающих:

- различные механизмы выхода в кровоток нанокочувствительных тропонинов и их клиническое значение;
- алгоритмы их серийных измерений и интерпретации.

Особое внимание при этом должно быть уделено тому, что:

- из-за отсутствия стандартизации высокочувствительных тропониновых тестов диагностические наборы разных производителей имеют различный нормальный и диагностический уровень, поэтому сравнение результатов, полученных с помощью тестов разных производителей, в данное время невозможно;
- существует большое количество причин, связанных с повышением hscTn, но не связанных с ИМ, однако эти причины следует устанавливать, так как любое повышение hscTn тропонинов, независимо от его этиологии, связано с риском неблагоприятных исходов,

2. *Организационные проблемы.* В настоящее время в США проводится подготовка к широкому применению hscTn [25]. В качестве главной причины этих мероприятий указывается, что потенциально они позволят постановку или исключение диагноза ИМ в течение 1 часа после поступления пациента, что, в принципе, должно сильно сократить время от поступления пациента

до начала необходимых мероприятий, снизить длительность пребывания пациентов в ОНТ и экономические затраты с этим связанные. Однако подчеркивается, что “в рамках нормальных рабочих условий ОНТ такая скорость измерений не гарантирует того, что врач будет способен сразу получить и интерпретировать их результаты”. Вывод: для внедрения в практику hscTn тестов “во многих центрах будет необходима значительная перестройка (substantial reconfiguration)” работы отделений, в которые поступают пациенты с подозрением на ИМ [7]. Отметим также, что высокочувствительные тропонины наиболее эффективны при раннем поступлении пациентов и при быстром проведении необходимых мероприятий после постановки диагноза.

3. *Экономические и социальные проблемы.* Вот, что по этому поводу пишут английские исследователи: “применение в качестве диагностического уровня hscTn значения 99-й перцентили потенциально может привести к повышению количества пациентов с диагностированным ИМ на 47%. Это, в свою очередь, может привести к большим последствиям для ресурсов системы здравоохранения, к пересмотру задач здравоохранения, это может создать проблемы для государственной статистики и для политики наших пациентов по отношению к системе медицинского страхования. Если подобное повышение диагнозов произойдет по всей Англии, можно ожидать, что количество пациентов с ОИМ увеличится на 47000 в год. Снижение диагностического уровня повысит количество стационарных пациентов, назначенных на коронарную ангиографию на 42%, повысит вторичную профилактику статинами на 8%, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента на 12%, клопидогрелем на 30%” [34].

Итак, в лабораторной диагностике сердечно-сосудистых заболеваний наступил новый этап, связанный с высокочувствительным измерением кардиальных тропонинов. Внедрение этой высокой технологии в практику потребует высокого мастерства как от врачей-лаборантов, так и, в особенности, от кардиологов и кардиохирургов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельков В.В. *Революция в кардиологии; высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: “тропонин-отрицательных больше нет”* // Клинико-лаб. консилиум. — 2011. — № 4 (40). — С. 24–43.
2. Вельков В.В. *Высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: тест, который спасает жизни.*

- // Клинико-лаб. консилиум. — 2012. — № 1 (41). — С. 47–52.
3. Alpert J.S., Thygesen K., Antman E. et al. Myocardial infarction redefined — a consensus document of The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — № 36. — P. 959–969.
 4. Apple F.S. Standardization of Cardiac Troponin I Assays Will Not Occur in My Lifetime // *Clinical Chemistry.* — 2012. — Vol. 58, № 1. — P. 169–171.
 5. Apple F.S. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard // *Clinical Chemistry.* — 2009. — Vol. 55. — P. 1303–1306.
 6. Babuin L., Jaffe A.S. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury // *CMAJ.* — 2005. — № 173. — P. 1191–1202.
 7. Carlton E.W., Gamble J.H., Greaves K. Testing times: we are still some way from getting the best out of sensitive troponin assays // *JAMA Intern Med.* — 2013. — Vol. 173, № 6. — P. 477–478.
 8. Costa F.M., Ferreira J., Aguiar C. et al. Impact of ESC/ACCF/AHA/WHF universal definition of myocardial infarction on mortality at 10 years // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33, №20. — P. 2544–2550.
 9. 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.
 10. 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.
 11. Gassenmaier T., Buchner S., Birner C. et al. High-sensitive Troponin I in acute cardiac conditions: implications of baseline and sequential measurements for diagnosis of myocardial infarction // *Atherosclerosis.* — 2012. — Vol. 222, № 1. — P. 116–122.
 12. Gaze D.C., Collinson P.O. Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance // *Ann. Clin. Biochem.* — 2008. — № 45 (Pt 4). — P. 349–355.
 13. Heidenreich P.A., Alloggiamento T., Melsop K., et al. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001. — № 38. — P. 478–485.
 14. Hickman P.E., Potter J.M., Aroney C.H. et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis // *Clin. Chim. Acta.* — 2010. — № 411. — P. 318–323.
 15. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation // *Circulation.* — 2009. — № 119. — P. e391–e479.
 16. Jaffe A.S. Troponin — past, present, and future // *Curr. Probl. Cardiol.* — 2012. — Vol. 37, № 6. — P. 209–228.
 17. Jaffe A.S., Wu A.H.B. Troponin Release — Reversible or Irreversible Injury? Should We Care? // *Clinical Chemistry.* — 2012. — № 58. — P. 1148–1150.
 18. Januzzi J.L.Jr., Filippatos G., Nieminen M. et al. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33, № 18. — P. 2265–2271.
 19. Kanderian A.S., Francis G.S. Cardiac troponins and chronic kidney disease // *Kidney Int.* — 2006. — № 69. — P. 1112–1114.
 20. Katrukha A.G., Bereznikova A.V., Esakova T. et al. Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex // *Clin. Chem.* — 1997. — № 43. — P. 1379–1385.
 21. Katus H.A., Giannitsis E., Jaffe A.S. Interpreting Changes in Troponin — Clinical Judgment Is Essential // *Clinical Chemistry.* — 2012. — Vol. 58, № 1. — P. 39–44.
 22. Keller T., Zeller T., Ojeda F. et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction // *JAMA.* — 2011. — № 306. — P. 2684–2693.
 23. Khan N.A., Hemmelgarn B.R., Tonelli M. et al. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end stage renal disease: a meta-analysis // *Circulation.* — 2005. — № 112. — P. 3088.
 24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney international. — Suppl.* — 2013. — № 3. — P. 1–150.
 25. Korley F.K., Jaffe A.S. Preparing the United States for High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Feb 1.
 26. 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.
 27. Labugger R., Organ L., Collier C. et al. Extensive troponin I and T modification detected in serum from patients with acute myocardial infarction // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102, № 11. — P. 1221–1226.
 28. Lankeit M., Friesen D., Aschoff J. et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism // *Eur. Heart J.* — 2010. — Vol. 31, № 15. — P. 1836–1844.
 29. 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.
 30. 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.
 31. Lippi G., Montagnana M., Aloe R., Cervellin G. High sensitive troponin immunoassays: navigating between the scylla and charybdis // *Adv. Clin. Chem.* — 2012. — № 58. — P. 1–29.
 32. McDonough J.L., Van Eyk J.E. Developing the next generation of cardiac markers: disease-induced modifications of troponin I // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 2004. — Vol. 47, № 3. — P. 207–216.
 33. 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.
 34. 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. e1533 doi: 10.1136/bmj.e1533.
 35. Mueller M., Biener M., Vafaei M. et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome // *Clin. Chem.* — 2012. — № 58. — P. 209–218.

36. Nagarajan V., Hernandez A.V., Tang W.H. Prognostic value of cardiac troponin in chronic stable heart failure: a systematic review // *Heart*. — 2012. — Vol. 9, № 24. — P. 1778–1786
37. Newby L.K., Roe M.T., Chen A.Y. et al. Frequency and clinical implications of discordant creatine kinase-MB and troponin measurements in acute coronary syndromes // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — № 47. — P. 312–318.
38. Newby L.K., Jesse R.L., Babb J.D. et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — Vol. 60, № 23. — P. 2427–2463.
39. 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.
40. 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.
41. Ottani F., Galvani M., Nicolini F.A. et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes // *Am. Heart. J.* — 2000. — № 140. — P. 917–927.
42. Rao S.V., Ohman E.M., Granger C.B. et al. Prognostic value of isolated troponin elevation across the spectrum of chest pain syndromes // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — № 91. — P. 936–940.
43. Reichlin T., Irfan A., Twerenbold R., Reiter M. et al. Tility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction // *Circulation*. — 2011. — № 124. — P. 136–145.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Scherr J., Braun S., Schuster T.B. et al. 72-h kinetics of high-sensitivity troponin T and inflammatory markers after marathon // *Med. Sci. Sports. Exerc.* — 2011. — № 43. — P. 1819–1827.
48. 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.
49. Stiegler H., Fischer Y., Vazquez-Jimenez J.F. et al. Lower cardiac troponin T and I results in heparin-plasma than in serum // *Clin. Chem.* — 2000. — № 46. — P. 1338–1344.
50. 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.
51. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. On behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — № 50. — P. 2173–2195.
52. 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.
53. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction // *Circulation*. — 2012. — Vol. 126, № 16. — P. 2020–2035.
54. Wang A.Y., Lai K.N. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — № 19. — P. 1643–1652.
55. White H.D. Pathobiology of troponin elevations // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — № 57. — P. 2406–2408.
56. 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.

НОВІ МІЖНАРОДНІ КРИТЕРІЇ ІНФАРКТУ МІОКАРДА І ВИСОКОЧУТЛИВІ ТРОПОНІНИ: НОВІ МОЖЛИВОСТІ І НОВІ ПРОБЛЕМИ

В.В. Вельков

Короткий огляд алгоритмів високочутливого вимірювання концентрації циркулюючих кардіальних тропонінів для діагностики ІМ. Коротко викладено основні положення Міжнародних рекомендацій, щодо діагностичних критеріїв ІМ. Особливу увагу приділено методам серійного високочутливого вимірювання рівня тропонінів, що дозволяє підтвердити або виключити ІМ протягом 1–3 год після надходження пацієнта. Обговорюються перспективи і проблеми, зв'язані з впровадженням високочутливих тропонінів у рутинну практику лабораторної діагностики.

THE NEW INTERNATIONAL CRITERIA OF MYOCARDIAL INFARCTION AND HIGH SENSITIVE TROPONINS: NEW OPPORTUNITIES AND NEW PROBLEMS

V.V. Velkov

A brief review dedicated to the algorithms of high sensitive (hs) measurement of cardiac troponins for the diagnostics of MI according the new requirements of Third Universal Definition of MI. The special attention is given to analytical performance of hs cTn tests, its clinic values and its interpretations. The serial measurement of hs-cTn is needed to confirm or exclude MI diagnosis during 1–3 hours after patient admission. The problems and opportunities associated with implementation of hs-test in routine practice of clinic laboratory diagnostics is discussed.