

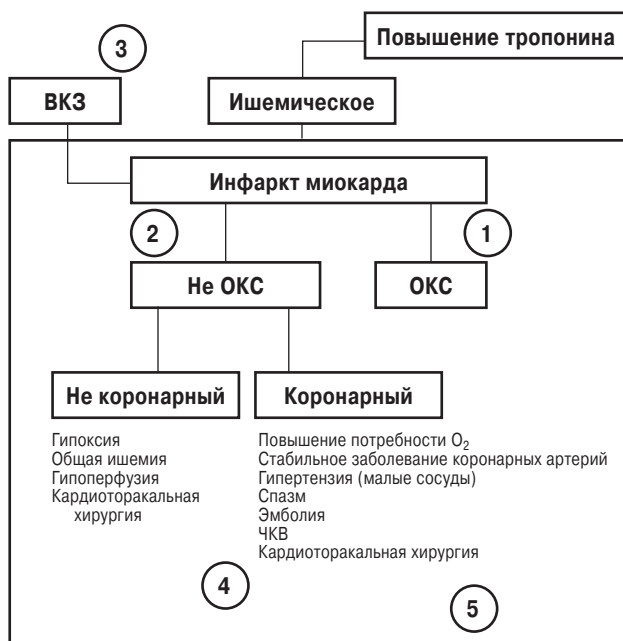
В.В. Вельков

## ИШЕМИЧЕСКОЕ И НЕИШЕМИЧЕСКОЕ ПОВЫШЕНИЕ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ТРОПОНИНОВ: ИНТЕРПРЕТАЦИЯ, ОЦЕНКА РИСКОВ, ТЕРАПИЯ

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

**Международные диагностические критерии инфаркта миокарда: 1978, 2000, 2007, 2012...** 33 года прошло с тех пор, когда Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) предложила стандартизованные диагностические критерии инфаркта миокарда (ИМ) [77]. За это время был достигнут значительный прогресс в разработке чувствительных и специфичных кардиомаркеров. И каждая стадия этого прогресса была связана с новой формулировкой всеобщих критериев ИМ (universal definitions), сделанных в 2000, 2007 и в 2012 гг. [1, 2].

**Текущие диагностические критерии ИМ: ишемия, связанная и не связанная ОКС.** Ныне дейст-



**Рис. 1. Типы ИМ и их патофизиологические характеристики [76]:**

ИМ тип 1 — ишемический мионекроз после разрыва бляшки (ОКС); ИМ тип 2 — ишемический мионекроз, не связанный с ОКС (нарушение баланса потребности/снабжения O<sub>2</sub>, коронарный спазм, эмболия, гипо/гипертензия, анемия, аритмия; ИМ тип 3 — внезапная корональная смерть; ИМ тип 4 — связанный с ЧКВ, тромбозом и рестенозом стента; ИМ тип 5 — связанный с АКШ

вующее третье всеобщее определение ИМ [95] устанавливает следующие типы ИМ (рис. 1):

- **ИМ тип 1.** Спонтанный ИМ, связанный с ишемией вследствие первичного коронарного события (эрозия и/или разрушение, растрескивание или расслоение бляшки); этот тип считается связанным с острым коронарным синдромом (ОКС);
- **ИМ тип 2.** Вторичный ИМ, связанный с ишемией, вызванной недостатком кислорода, например, при коронарном спазме, коронарной эмболии, анемии, аритмии, гипер- или гипотензии; этот тип считается не связанным с ОКС;
- **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 4a.** ИМ, ассоциированный с чрезкожным коронарным вмешательством ЧКВ (ИМ-ЧКВ);
- **ИМ тип 4b.** ИМ, связанный с тромбозом стента, подтвержденным ангиографией или на аутопсии;
- **ИМ тип 5.** ИМ, ассоциированный с аортокоронарным шунтированием (АКШ-ИМ).

При этом предусматривается, что основным лабораторным средством для диагностики ИМ является высокочувствительное определение циркулирующей концентрации кардиальных тропонинов hscTnT или hscTnI (hs — high sensitive, высокочувствительный, англ.) [95].

К чему на практике привело повышение чувствительности и специфичности кардиомаркеров и применение новых критериев ИМ? Результаты внедрения этих критериев представлены на рис. 2. Прогресс впечатляет. Количество выявляемых ИМ без элевации ST сегмента (ИМБСТ) возросло в два раза, количество неправоммерно диагностируемых случаев нестабильной стенокардии сократилось в два раза. Особенно резкое повышение выявления ИМБСТ (на 14%) произошло благодаря высокочувствительным тропонинам. Клиническое значение этого трудно переоценить.

Причина, из-за которой были предложены первое и второе всеобщие определения ИМ,

рекомендовавшие преимущественное определение тропонинов, была следующей: тропонины выявляют большее количество случаев ИМ, чем КК МБ (креатинкиназа, изоформа МБ).

Недавно опубликованы результаты анализа эффективности диагностики ИМ с помощью трех различных критериев. Такими критериями были: 1) типичные симптомы и персистенция элевации ST сегмента или блокаду левой ножки пучка Гиса — “ИМST критерий”; 2) повышение КК МБ и типичные симптомы ишемии — “КК МБ критерий” и 3) повышение сTnI и типичные симптомы ишемии — “сTnI критерий”. 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 то время как тропонины дополнительно выявляли значительное количество случаев ИМБСТ, с помощью КК МБ не выявляемых. В целом, “в популяции с широким спектром ОКС первое всеобщее определение ИМ, основанное на измерении тропонинов, повышало количество диагнозов ИМ на 25%” [19]. Высокочувствительные тропониновые тесты выявляют еще большее количество случаев ИМБСТ, чем т.н., “стандартные”. В итоге, значительное количество пациентов, у которых на основании стандартных сTn тестов диагностируется нестабильная стенокардия, с помощью высокочувствительных будут отнесены к группе с ИМБ ST.

Весьма показательны в этой связи результаты двух проспективных исследований, направленных на выяснение клинических последствий внедрения в практику hscTnI тестов. В первой фазе исследования [67], наблюдали 1038 пациентов, поступивших с признаками ОКС. Измеряли сTnI, тест Abbott Architect, 99-я перцентиль — 0,012 нг/мл, коэффициент вариации (КВ) — 20,8%. Диагностическим уровнем для ИМ считали >0,20 нг/мл и пациентам 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 сTnI в 4 раза повысило количество выявленных ИМ на 29% и приве-

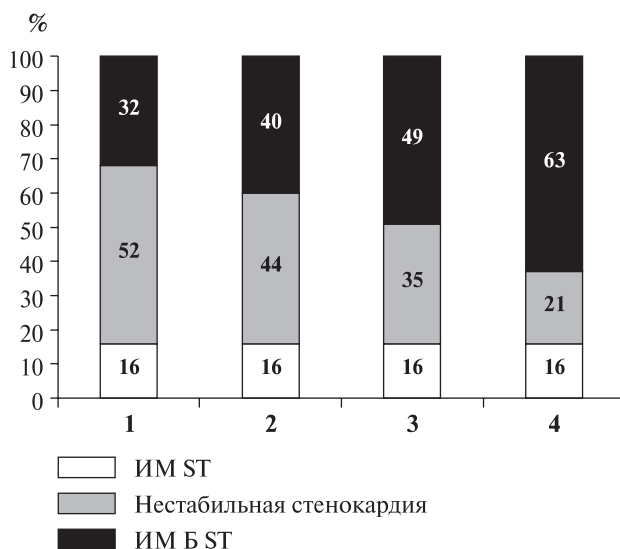


Рис. 2. Изменение доли диагнозов: инфаркт миокарда с элевацией ST сегмента (ИМST), ИМБСТ и нестабильная стенокардия среди пациентов, поступающих с подозрением на острый коронарный синдром в зависимости от диагностических критериев инфаркта миокарда: 1979 — критерий ВОЗ, 2000 — первое всеобщее определение ИМ, 2007 — второе, 2012 — третье [71]

ло к снижению количества повторных ИМ в 2,6 раза и смертности в 1,9 раза (наблюдение 1 год) [67]. В следующем проспективном исследовании (наблюдались 2092 пациента, имевших при поступлении признаки ОКС) пограничным для ИМ считали прежний уровень — 0,05 нг/л. Однако в течение года регистрировали исходы и у пациентов, у которых при поступлении hscTnI был ниже пограничного и находился в диапазоне от 0,012 (99-ая перцентиль) до 0,049 нг/мл. Пациенты с уровнем <0,050 и >0,012 нг/мл полагались не имеющими ИМ. Оказалось, что “снижение диагностического уровня hscTnI до 99-й перцентили повышает количество выявленных пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов и повышает количество диагностируемых ИМ на 47%” [68].

Существенно, что измерение концентрации тропонина T и тропонина I дает практически идентичную клиническую информацию и выбор между этими тестами обычно зависит от того, какое оборудование и какой поставщик будут выбраны для центральной лаборатории. По патентным причинам сTnT тесты выпускаются только одним производителем, тесты на сTnI — разными. В настоящее время (июнь 2013 г.) в США система медицинского страхования Medicare платит за измерение уровня высокочувствительного тропонина 13–18 долларов [61].

**Почему hscTn тесты выявляют те инфаркты, которые ранее не выявлялись?** Обычно полагают, что тропонины если и выходят в циркуляцию, то только из зоны мионекроза. Чем больше зона — тем выше уровень тропонинов, в норме, как считалось, тропонинов в кровотоке нет. Такая точка зрения основывалась на малой чувствительности стандартных тропониновых тестов. Действительно, если тест имеет низкую чувствительность и нижний предел определения тропонина высокий, такой тест способен определять только высокий уровень тропонинов. И, можно сказать, что такой тест *a priori* “заточен” на выявление только обширных инфарктов; пациенту приходится ждать 8–10 часов, пока ИМ не разовьется до тяжести, которую способен зафиксировать стандартный тропониновый тест. Причин, по которым пациент может этого не дожидаться, разумеется, две.

Если тест высокочувствительный и минимально определяемая концентрация — низкая — зону мионекроза можно зафиксировать в самом начале ее развития и это развитие остановить. Однако, когда такие тесты в 2006–2007 гг. были созданы, оказалось, что они определяют тропонины и у практически здоровых людей, не имеющих очевидных ни кардиальных, ни других патологий, способных повышать тропонины. В результате появился новый термин “нормальный уровень тропонина”, “тропонин-отрицательных” не стало [3, 61–63, 71].

В результате многочисленных исследований было установлено, что нормальный уровень тропонинов находится в диапазоне концентрации от 1 до 5 нг/л. Уровень, соответствующий 99-ой перцентили нормальной популяции (иначе говоря, верхний предел нормы, или верхний референсный уровень; при таком уровне 99 здоровых лиц имеют истинно отрицательный результат и только один индивид — ложно положительный), находится в диапазоне 12–20 нг/л, в зависимости от конкретного высокочувствительного теста. “Откуда же берутся тропонины в норме”?

**Механизмы нормального выхода тропонинов в циркуляцию.** Полагается, что в норме причины выхода тропонинов в кровоток могут быть следующими [36, 40]:

1) *нормальный метаболизм миоцитов.* На протяжении жизни обновлению подвергаются около 50% кардиомиоцитов;

2) *высвобождение продуктов протеолитической деградации тропонинов из миоцитов.* Такой про-

цесс может происходить без гибели миоцитов и без нарушения целостности их клеточных мембран. В результате протеолиза образуются мелкие фрагменты тропонинов, которые проходят через клеточные мембраны;

3) *повышенная проницаемость клеточных стенок.* Обратимое повреждение мембран кардиомиоцитов при напряжении миокарда или при транзиторной ишемии позволяет тропонинам цитозоля выходить в кровоток;

4) *образование и высвобождение мембранных везикул;*

5) *маломасштабный некроз миоцитов.* Этот наиболее частый процесс может усиливаться ишемическим или воспалительным состоянием, прямой травмой и токсическими причинами, включая сепсис;

6) *апоптоз, или запрограммированная смерть клеток.* Апоптоз при сохранении целостности клеточных мембран связан с активацией каспаз, вызывающих деградацию структурных белков миокарда. Это может приводить к выходу тропонинов и их фрагментов в кровоток [36,40].

**Механизмы выхода тропонинов при ишемии.**

**Транзиторная ишемия.** Как оказалось, транзиторный выход тропонинов в циркуляцию наблюдается у здоровых лиц при интенсивных физических нагрузках, например, после марафонских забегов [69]. После финиша уровень hscTn возвращается к норме через 72 ч [90]. Повышаются тропонины и при стресс-тестах, проводимых пациентам со стабильными заболеваниями коронарных артерий, при этом такое повышение прямым образом связано с тяжестью ишемии, присутствующей у конкретного пациента [88].

**Ишемическое повреждение миокарда.** Тропонины в миоцитах содержатся в двух пулах: в структурном, когда тропонины находятся в миофибриллах, и в цитозольном — когда они находятся в свободном от миофибрилл состоянии и в комплексе с другими тропонинами. Количество цитозольных тропонинов составляет 3–6% от общего пула.

При повреждениях и напряжениях миокарда различной этиологии “миофибрильный” и “цитозольный” тропонины выходят в кровь. Но с разной кинетикой. Цитозольный пул выходит в кровоток при раннем развитии повреждений миокарда. Высокочувствительные hscTn тесты фиксируют именно этот ранний выход цитозольных тропонинов в кровоток и отражают ди-

намику этого процесса. Следующий и относительно длительный выход тропонинов уже из разрушенных миофибрилл связан с более серьезными повреждениями миокарда, которые, чем тяжелее, тем более необратимы [48, 86].

Считается, что “выход тропонинов из структурного пула — это показатель клеточной смерти, а выход тропонинов из цитозольного пула может быть связан как с обратимыми, так и с необратимыми повреждениями” [40].

**Нарушение перфузии.** Связаны ли повышенные уровни hscTnT у пациентов, поступающих с признаками ИМ, с нарушениями перфузии, выявляемыми с помощью имаджинга, в частности, с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) и компьютерной томографической ангиографии (КТА)? Наблюдали 117 лиц (средний возраст 55 лет), поступивших с подозрением на ОКС, из которых 42 индивида (36%), согласно данным ОЭКТ и КТА, были признаны не имеющими кардиальной патологии. У этих индивидов уровень hscTnT составлял 3,58 нг/л против 5,63 нг/л у лиц с ОКС, а уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) 0,82 мг/л против 1,93 мг/л соответственно [91].

Другое исследование проводилось при наблюдении 138 пациентов (возраст 54 года  $\pm$  11 лет), поступивших с острой сердечной болью, которым (находящимся в состоянии покоя: отсутствие физических нагрузок) проводилось однократное измерение hscTnT. Нарушения перфузии выявлялись с помощью ОЭКТ (64 среза), а тяжесть заболеваний коронарных артерий — с помощью КТА. Оказалось, что у пациентов с нарушенной перфузией, выявляемой ОЭКТ, уровень hscTnT составлял 9,41 нг/л против 4,89 нг/л у пациентов с нормальной картиной ОЭКТ. Чувствительность hscTnT для выявления нарушенной перфузии согласно ОЭКТ составляла 80–90%, отрицательное предиктивное значение — 96%. При этом повышение hscTnT было связано также с тяжестью коронарного атеросклероза, выявляемого с помощью КТА. Авторы полагают, что “у пациентов с острой сердечной болью уровень hscTnT, измеряемый в состоянии покоя, является предиктором, нарушения миокардиальной перфузии и тяжести заболеваний коронарных артерий” [7].

Что касается оценки остаточной реперфузии после перенесенного ИМ, есть данные, что в течение одного дня после ИМ кинетика выхода

тропонинов (стандартный тест) из цитозольного пула связана с интенсивностью остаточной реперфузии и с размером зоны инфаркта и, таким образом, такая кинетика может служить показателем эффективности проводимых мероприятий и качества восстановления микроциркуляции в зоне ОИМ.

Как отмечалось, выход в циркуляцию структурного пула тропонинов — это результат уже необратимой дегградации контрактильного аппарата, после острого коронарного события такая дегградация может продолжаться в течение двух недель. Уровень cTn, измеряемый в течение 2–4 суток после ИМ отражает дегградацию саркомер и коррелирует с обширностью зоны ИМ, определяемой с помощью гистопатологии и имаджинга [86].

Следующий вопрос — в какой форме тропонины выходят в циркуляцию? В виде индивидуальных молекул cTnT и cTnI?

**В кровотоке циркулирует смесь различных тропонинов, их комплексов и продуктов их модификации и дегградации.** Многолетние исследования показали, что после выхода из миокарда тропонины циркулируют как: индивидуальные молекулы cTnT и cTnI; бинарные комплексы cTnI-cTnC и тройные комплексы cTnI-cTnC-cTnT. Более того, при ИМ в крови присутствуют продукты протеолитической дегградации тропонинов и, также, фосфорилированные и окисленные формы как индивидуальных тропонинов, так и их комплексов. При этом у разных пациентов соотношение концентрации всех этих форм cTnI и cTnT и их комплексов индивидуальное, которое может зависеть от тяжести и длительности ишемии [21, 31, 47, 57].

Таким образом, “в лице тропонина” мы имеем анализ “с тысячью лиц”, выражение которых может меняться от пациента к пациенту и “от часа к часу” [57].

Какое из этих “лиц” должны узнавать (определять) тропониновые тесты? Все сразу? Действительно, высокая и меняющаяся гетерогенность циркулирующих тропониновых комплексов приводит к серьезным трудностям в определении их концентрации. Обычно концентрацию индивидуального белка определяют с помощью специфических антител, как правило, моноклональных, связывающихся с каким-то одним специфическим участком белковой молекулы (эпитопом). Однако, как указывалось, циркулируют не индивидуальные и нативные молекулы

cTnT и cTnI, а их комплексы и продукты их деградации и модификации, в которых могут отсутствовать те эпитопы, к которым были получены моноклональные антитела, применяемые для тестирования. Разумеется, для высокочувствительного определения концентрации “аналита с тысячу лиц” применяют диагностические реагенты, содержащие не тысячи различных моноклональных антител, но обычно, около десятка и более. Еще одна трудность — эффективность связывания моноклональных антител с эпитопами может зависеть от наличия гетерофильных антител, от аутоантител и т.д. [25, 95].

В целом, такая эпитопная вариабельность и динамичность гетерогенной популяции циркулирующих тропонинов привела к тому, что различные производители, чтобы улучшить чувствительность, включают в hscTn тесты большое количество различных моноклональных антител, узнающих различные эпитопы, которые могут находиться в различных тропониновых комплексах и в продуктах их деградации и модификации. В итоге, тесты различных производителей имеют: 1) разные количественные показатели чувствительности (нижний предел определения), 2) разные значения 99-й перцентили и 3) разные значения диагностического уровня. Поэтому значения уровня, соответствующего 99-й перцентили, является специфическими и индивидуальными для различных диагностических тестов различных производителей. Так, значение 99-й перцентили 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, 6, 61–63]. В итоге, *“сравнение абсолютной концентрации тропонинов, измеренной с помощью тестов различных производителей, невозможно”* [11].

*Сравнивать между собой абсолютные значения hscTn измерений можно лишь тогда, когда они получены с помощью тест-системы одного и того же производителя. Однако сравнение относительных значений динамики повышения или снижения уровня hscTn (в%) возможно и тогда, когда результаты получены с помощью тест-систем различных производителей.*

hscTn тесты классифицируются по степени их чувствительности, т.е. согласно проценту лиц нормальной популяции, у которых определяется концентрация cTn ниже верхнего предела нормы (99-й перцентили). Лучший тест уровня 1

(или “стандартный”, не высокочувствительный) обнаруживает тропонин у <50% здоровых лиц. Тест уровня 2 (первое поколение hs тестов) — у 50–75%; уровня 3 (второе поколение hs тестов) — у 75–95%. Тесты четвертого уровня (третье поколение hs тестов) — у >95% “здоровых” лиц [13].

Итак, разные hscTn тесты имеют различные значения 99-й перцентили здоровой популяции, однако популяции могут быть разного возраста, разного пола и только относительно здоровыми.

**Проблема 99-й перцентили.** Какие факторы влияют на уровень hscTn в общей популяции? Иначе говоря, какая популяция может быть референсной? В данный момент информация, о том, какие именно факторы могут влиять на популяционные уровни hscTn, только начинает накапливаться. Исходно, уровень cTnT (тест Roche hscTnT), соответствующий 99-й перцентили нормальной популяции был установлен как 14 нг/л, при этом популяцию составляли практически здоровые индивиды возрастом от 20 до 70 лет [34]. Однако типичные пациенты, поступающие с признаками ОКС, это пожилые люди. И весьма часто с большим количеством сопутствующих заболеваний, включающих гипертензию, сахарный диабет, хронические болезни почек и др. [18]. Действительно, у 22% практически здоровых лиц, возрастом более 70 лет, обнаруживаются повышенные (>99-й перцентили) уровни hscTnI [22, 98].

Закономерный вопрос: каким должен быть уровень 99-ой перцентили для пожилых пациентов? В многоцентровом исследовании, у 406 лиц разного возраста, поступивших с признаками ОИМ, эффективность пограничного уровня hscTnT (99-я перцентиль — 14 нг/л) для дискриминации между ОИМ и “не ОИМ” составляла: для лиц < 70 лет имела чувствительность — 88%, специфичность — 86%; для лиц >70 лет: чувствительность — 98%, специфичность — 49%. Для лиц старше 70 лет оптимальный пограничный уровень для ОИМ составлял 54 нг/л, что соответствует четырехкратному верхнему референсному уровню или (99-я перцентиль  $\times 4$ ), чувствительность — 79%, специфичность — 96%. Для пациентов моложе 70 лет — 17 нг/л, чувствительность 88%, специфичность 90% [85]. В другом исследовании у пациентов, возрастом старше 75 лет пограничный уровень hscTnT, равный 86,8 нг/л (99-я перцентиль  $\times 6$ ) снижал

количество ложноположительных диагнозов почти на 90% [79].

В специальном исследовании было установлено, что при поступлении с подозрением на ОКС, у пациентов возрастом до 75 лет преобладали диагнозы ОКС и ИМБСТ, а у тех, кому за 75 — “не ОКС”. Доля пациентов с повышенным hscTnT составляла у пациентов старше 75 лет — 89,1%, а у пациентов моложе 75 лет — 73,3%, отношение рисков (ОР) — 1,2. При этом, как указывалось, у более молодых пациентов hscTnT был повышен преимущественно из-за ОКС, а у пожилых пациентов — из-за “не ОКС”, ОР — 1,3. Оптимальный пограничный уровень для диагноза ИМБСТ у пациентов моложе 75 лет составлял 12,9 нг/л а для пациентов старше 75 лет — 32,9 нг/л (в 2,5 раза выше) [78].

В проспективном исследовании CHS (Cardiovascular Health Study) индивидов с исходно измеренным уровнем hscTnT наблюдали в течение от 2 до 3 лет. Обнаружилось, что повышение hscTnT в течение наблюдаемого периода на 50% было связано с повышением риска смертности и сердечной недостаточности, а снижение — с понижением риска. *Это свидетельствует о том, что риск, связанный с повышенным уровнем hscTn, является модифицируемым* [27]. Таким образом, значения верхнего референсного уровня hscTn для пожилых пациентов должны быть более высокими. Очевидно, что повышение тропонинов, связанное с возрастом, вызывается не острыми ишемическими причинами. Действительно, тропонины — биомаркеры, специфические для миокардильных повреждений, но не специфические по отношению к их механизмам. Повышение тропонинов, может быть и неишемическим и иметь много разных причин.

Основной критерий, отличающий ишемическое от неишемического повышения тропонинов: динамика тропонинов после поступления пациента. Ишемическое повышение, связанное с острым коронарным событием (тромб, спазм и др.) отражается в повышении тропонинов, связанном с увеличением зоны мионекроза, расположенной дистально по отношению к повреждению, неишемическое характеризуется постоянно (хронически) повышенной концентрацией тропонинов [44, 76].

**Неишемическое повышение hscTn.** Какая доля пациентов, поступающих с подозрением на ИМ, имеет неишемическое повышение тропонинов? В раннем исследовании было обнаружено, что

среди 2944 лиц, поступивших с признаками ИМ, только 23,8% имели повышенный hscTnI. Из них 20,4% имели ИМ типа 1, а 9,1% — ИМ типа 2. У 65,8% пациентов, имевших повышенный hscTnI, ИМ диагностирован не был [43]. В другом исследовании обнаружилось, что среди пациентов, поступивших с загрудинной болью, только 15% имели hscTnT выше уровня, диагностического для ИМ, но только 2% из них действительно имели ИМ [41]. Недавно было установлено, что среди 1181 пациентов, поступивших с острой сердечной болью, 48,4% имели некардиальные причины болевого синдрома. При этом только 15% пациентов имели повышенный уровень hscTnT (>14 нг/л, 99-я перцентиль) и менее 50% всех случаев их повышения можно было объяснить известными кардиальными или некардиальными заболеваниями. С повышенными hscTnT оказались связанными (по мере убывания степени корреляции): возраст, скорость клубочковой фильтрации, гипертензия, предшествовавший ИМ, ХБП [39]. На рис. 3 представлены соотношения различных диагнозов, среди пациентов, поступивших с подозрением на ИМ [71].

Итак, примерно, четверть лиц здоровой популяции и половина пациентов, поступающих с признаками ИМ, могут иметь неишемически повышенные высокочувствительные тропонины.

**Имеют ли клиническое значение неишемически повышенные тропонины?** Среди 21668 пациентов, при выписке имевших повышенный уровень сTn, 57,2% имели патологии, не связанные с ОКС, среди которых наиболее распространенными были застойная сердечная недостаточность (1661 пациентов) и хронические заболевания коро-

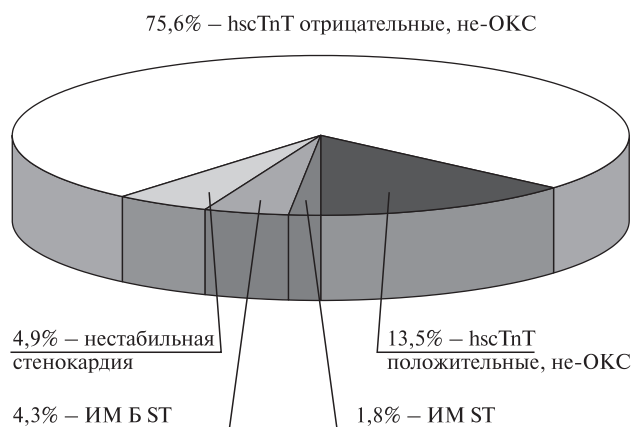


Рис. 3. Диагнозы 3327 пациентов, поступивших в течение 6 месяцев в госпиталь Гейдельбергского Университета с признаками ОКС [71]

нарных артерий (1648 пациентов). Через год после выписки, смертность у пациентов с “не-ОКС повышенными” тропонинами составляла 22,8% и была выше, чем у пациентов с “ОКС повышенными тропонинами”, отношение рисков — 1,39 [26]. В специальном исследовании 615 пациентов, в течение 1 года поступивших с сердечными приступами и имевших повышенный hscTnT, были разделены на две группы: группа “ОКС” (“тромботическое повышение тропонина”) и “не-ОКС” (не тромботическое повышение сTnT). В группе “ОКС” было 53% пациентов, в группе “не-ОКС” — 41%, у 6% лиц диагноз был неопределенный. При этом у “не-ОКС” пациентов смертность как внутригоспитальная, так и в течение двух лет, была более, чем в два раза выше, чем у пациентов с ОКС. Авторы сделали вывод, что среди пациентов, госпитализированных с подозрением на ОКС, “неспецифическое повышение тропонинов является распространенным и связанным с неблагоприятным прогнозом” [8]. В недавнем наблюдении 3327 пациентов, поступивших в отделение неотложной кардиальной помощи госпиталя Гейдельбергского университета, оказалось, что только 20% пациентов при поступлении имел уровень hscTnT > 99-й перцентили, среди них у 69% повышенные hscTnT не были связаны с ОКС [71]. На рис. 4 — смертность от всех причин у пациентов с ОКСБСТ (А) и у пациентов, не имевших ОКС (Б) в зависимости от уровня hscTnT при поступле-

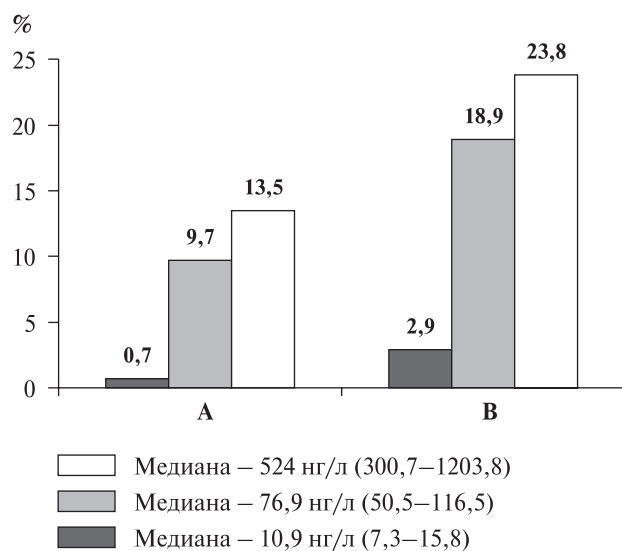


Рис. 4. Общая смертность 1530 пациентов, поступивших с подозрением на ИМ и имевших диагностированный ОКСБСТ (А) и не имевших ОКС (Б). Указаны медианные уровни hscTnT при поступлении. Наблюдение — 6 месяцев [71]

нии. Таким образом, при одинаково повышенном уровне hscTnT смертность у пациентов без ОКС в два раза выше, чем у пациентов с ОКСБСТ.

“Хотя клиницисты часто считают\* повышенный уровень тропонинов, не связанный с ОКС, не имеющим значения и используют такие термины, как “тропонинемия или “тропониноз” (troponinemia, troponinosis) такое повышение имеет важное прогностическое значение” [61]. Повышенный при поступлении уровень hs-cTn (>99-й перцентили), независимо от причины их повышения, является независимым предиктором неблагоприятных исходов [3, 6–8, 11, 13, 16–19, 21, 22, 25–27, 31, 34, 36, 39–41, 43, 44, 47, 48, 53, 57, 61–63, 67–69, 71, 76, 78, 79, 85, 86, 88, 90, 91, 94, 97].

“Все эти данные приводят к выводу, что количество показаний для тестирования тропонинов в ситуациях, отличных от ОКС, будет увеличиваться и что измерения сTn с помощью hscTn тестов всегда должны рассматриваться для стратификации риска не только при ОКС, но и в случаях, не связанных с ОКС” [71].

#### С какими патологиями связаны неишемические повышения тропонинов?

**Стабильная стенокардия.** Тропоины “вытекают” из некальцифицированных бляшек. У 128 пациентов со стабильной стенокардией проводилось определение hscTnT и исследование бляшек с помощью КТА [56]. Оценивались: 1) степень коронарной кальцификации; 2) тяжесть стеноза, 3) объем некальцифицированных бляшек; 4) свойства бляшек (мягкие или смешанные, некальцифицированные или кальцифицированные); 5) наличие васкулярного ремоделирования в зонах некальцифицированных бляшек. Оказалось, что у 22,6% из 124 пациентов уровень hscTnT был повышен ( $\geq 14$  пг/мл). Именно у этих лиц были обнаружены следующие корреляции: 1) слабая, но достоверная между hscTnT и степенью кальцификации и 2) множественностью кальцифицированных бляшек. У пациентов с некальцифицированными бляшками уровень hscTnT составлял  $12,6 \pm 5,2$  пг/мл, у пациентов с нормальными сосудами —  $8,3 \pm 2,6$ , у пациентов, имевших только кальцифицированные повреждения  $8,8 \pm 3,0$  пг/мл.

Существенно, что у лиц с ремоделированными некальцифицированными артериями был самый высокий уровень hscTnT, составлявший  $26,3 \pm 6,5$  пг/мл. Это позволяло с высокой точностью с помощью измерения hscTnT идентифицировать пациентов с ремоделированными

некальцифицированными бляшками, значение AUC ROC=90. Авторы полагают, что *“источником хронически повышенного тропонина потенциально могут быть хронически молчащие разрывы некальцифицированных бляшек”*. В свете исследований, выполненных с помощью имаджинга, становится ясным, что у пациентов с ремоделированными некальцифицированными бляшками особенно высок риск развития ОКС. Авторы считают, что хронически повышенный *“hscTn может быть маркером уязвимых коронарных повреждений даже при стабильных заболеваниях коронарных артерий”* [56].

**Гипертрофия левого желудочка.** При наблюдении 3546 пациентов, имевших различные ССЗ, было обнаружено, что стандартный сTnT был повышен у 0,7% лиц, а hscTnT — у 25,0%. При этом hscTnT был повышен: 1) у 37,1% мужчин и у 12,9% женщин, 2) у 14,0% лиц моложе 40 лет и у 57,6% у лиц от 60 лет и старше. При низком уровне hscTnT гипертрофия ЛЖ имела место у 7,5%, а при повышенных — у 48,1% лиц. В течение наблюдения (6,4 года) при низких уровнях hscTnT смертность от всех причин составила 1,9% при высоких — 28,4% [60]. В другом исследовании наблюдались 3679 пациентов со стабильными заболеваниями коронарных артерий и сохраненной фракцией ЛЖ. Наблюдение — 5,2 года. Повышенный уровень hscTn ( $>14$  нг/л) был обнаружен у 11,1% пациентов и оказался связанным с повышенным риском неблагоприятных исходов (кардиоваскулярная смерть, сердечная недостаточность), отношение рисков 2,09, но не с риском ИМ [80].

**Повышенный hscTn и субклиническое “молчащее” повреждение миокарда.** В специальном исследовании наблюдали 300 индивидов, не имевших симптомов ССЗ. Цель — выявление молчащих повреждений миокарда с помощью hscTnT, VNP и имаджинга. У 34% индивидов были выявлены: миокардиальная ишемия, гипертрофия ЛЖ, систолическая дисфункция, диастолическая дисфункция, увеличение левого предсердия. Маркерами, которые выявляли эти патологии, являлись hscTnT и VNP. Наиболее часто выявляемыми были: 1) гипертрофия ЛЖ, (29,7%); 2) диастолическая дисфункция (21,3%); 3) увеличения левого предсердия (15,3%); 4) систолическая дисфункция (6,3%) и 5) ишемия (6,3%). Значения AUC ROC для выявления этих патологий составляли 0,78 для всех пациентов, 0,82 для мужчин [73]. В другом исследовании у

98 пациентов (возраст  $62\pm 7$  лет) со стабильными заболеваниями коронарных артерий измеряли ультрасенситивный uscTnI (Singulex Etenna System, нижний предел определения — 0,4 нг/л, 99-я перцентиль — 10,1 нг/л). Средний уровень uscTnI в исследуемой когорте составляли 6,1 нг/л. У 15% пациентов уровень uscTnI был повышен. Наиболее повышенным он был у пациентов с молчащей ишемией (17 пациентов), и составлял  $16,1\pm 23,0$  против  $5,1\pm 7,9$  нг/л у лиц без ишемии. В целом, *уровень uscTnI был связан с максимальной депрессией ST-сегмента и с общей тяжестью ишемии в течение 24 ч.* Авторы заключили, что *“концентрация тропонина выше пограничного уровня, рекомендованного для диагностики ИМ, обнаруживается у 1 из 6 пациентов со стабильными заболеваниями коронарных артерий и частично отражает обратимую молчащую ишемию”* [92].

В аналогичном исследовании определяли связь между уровнем hscTnT, NT-proBNP и повышенной массой ЛЖ у 1973 пациентов возрастом  $73\pm 5$  лет. Показано, что 24,8% лиц имели повышенную массу ЛЖ. Медианный уровень hs-cTnT и NT-proBNP были более повышены у пациентов с повышенной массой ЛЖ, чем у лиц с нормальной массой ЛЖ (hscTnT — 6,6 нг/л против 4,6 нг/л и NT-proBNP — 147 нг/л против 79 нг/л соответственно). При этом, повышение уровня hscTnT было связано с повышением тяжести гипертрофии ЛЖ. Таким образом, у пожилых индивидов повышение hscTnT даже в зоне его низкой концентрации связано с последующим высвобождением hscTnT в циркуляцию, что отражает молчащие субклинические патофизиологические изменения ЛЖ [64].

**Сердечная недостаточность.** Повышение hscTn, характерное для миокардиального некроза, наблюдается почти у всех пациентов с СН, особенно у лиц с острой декомпенсированной СН. Хотя ИМ типа 1 и является важной причиной декомпенсированной СН и его вероятность должна всегда рассматриваться при поступлении пациентов с ОСН, одно только повышение сTn при СН не может считаться достаточным для постановки диагноза ИМ [42].

В специальном исследовании у 202 пациентов, поступивших с ОДСН и не имевших признаков ИМ, измеряли как стандартный сTnT, так и высокочувствительный hscTnT. Измеряемый уровень сTnT обнаруживался у 56% пациентов, а hscTnT — у 98%. 81% пациентов имел уровень hs cTnT выше 99-ой перцентили. Оба теста пред-



сказывали риск смерти (наблюдение в течение 406 дней, медианное значение), при этом значения AUC ROC для cTnT и hscTnT составляли 0,67 против 0,71. Однако у пациентов с cTnT <0,03 нг/мл, но hs cTnT >20 пг/мл, был выявлен высокий риск смерти (отношение рисков 4,7). Полагается, что “у пациентов с ОДСН как стандартный, так и высокочувствительный тропонины дают сходную прогностическую информацию, однако у пациентов с низким уровнем cTnT прогностическую информацию может дать только hscTnT” [82]. В целом, мета-анализ 16 исследований показал, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью повышенные тропонины связаны с повышенным риском смертности, составлявшем 2,85 и с повышенным риском главных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, составлявшем 2,38 [74].

**Тромбоэмболия легочной артерии.** В проспективном наблюдении 156 нормотензивных пациентов с подтвержденной ТЭЛА было обнаружено, что у них был повышен уровень hscTnT, медианное значение 27,2 пг/мл. 64% пациентов имели hscTnT > или = 14 пг/мл. Неблагоприятные исходы в течение 30 дней более частыми были при повышенных значениях hscTnT, уровень которого для дискриминации между пациентами с неблагоприятным и благоприятным прогнозом составлял 71,7 пг/мл против 26,4 [58]. Аналогичные результаты были получены при наблюдении 55 гипертензивных пациентов с установленной ТЭЛА. Повышенный уровень hscTnT был обнаружен у 27,3%, а повышенный уровень стандартного cTnT — у 10,9% лиц. Пять из шести пациентов с уровнем hscTnT >30 пг/мл умерли в течение наблюдения (12 месяцев) [28].

**Ренальная патология.** Полагается, что у пациентов со сниженной ренальной функцией (от умеренного снижения, до диализа и терминальных стадий) повышение уровня тропонинов не связано со снижением их ренального клиренса [45, 98], однако является показателем риска неблагоприятных исходов [51]. Точный механизм повышения тропонинов при хронической болезни почек (ХБП) пока не ясен. Считается, что повышенный при ХБП уровень тропонинов в большей степени вызван сердечной недостаточностью (повышением массы ЛЖ, дисфункцией ЛЖ, повышенными уровнями NT-proBNP), нежели атеросклерозом и ишемией [52].

**Сахарный диабет.** В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) при наблю-

дении 9661 пациента найдено, что повышенный гликозилированный гемоглобин HbA<sub>1c</sub> (даже в диапазоне, ниже его диагностического уровня для СД) связан с будущим повышением hscTnT, которое обнаруживается через год, после повышения HbA<sub>1c</sub>. При этом такое повышение hscTnT, было как у пациентов с СД, так и без СД. Риск повышения hscTnT для лиц с HbA<sub>1c</sub> от 5,7% до 6,4% составлял 1,26, а для лиц с HbA<sub>1c</sub> ≥6,5%—1,97. Авторы полагают, что “повышенный HbA<sub>1c</sub> у лиц, не имеющих клинических признаков ССЗ, связан с повышением hscTnT, что свидетельствует о том, что гипергликемия способствует развитию повреждения миокарда еще до своего влияния на развитие клинического атеросклероза” [87].

**hscTn при чрезкожном коронарном вмешательстве.** Многочисленные исследования установили, что повышенный послеоперационный уровень тропонинов связан с повышенным риском неблагоприятных исходов, включая летальный исход и ИМ. Об этом, в частности, свидетельствует мета-анализ исследований, выполненных с применением стандартных тестов [93]. Мета-анализ исследований, в которых применялись hscTn тесты, показали, что периоперационное повышение тропонина может иметь особенно важное прогностическое значение в тех случаях, когда произошедшие интра-процедурные осложнения, вызвали нарушения кровотока, зарегистрированные с помощью ангиографии [93]. Что касается риска развития ИМ, после чрезкожного коронарного вмешательства (ЧКВ), то наиболее прогностическим считается предоперационный уровень hscTn [76]. Так, при наблюдении 2352 пациентов, перенесших плановое или неотложное ЧКВ, было показано, что повышенный предоперационный, но не послеоперационный, уровень тропонинов, прогнозировал долгосрочные неблагоприятные исходы [66]. Сходные результаты были получены и при наблюдении 5847 пациентов, перенесших плановое ЧКВ [83].

**hscTn и некардиальная хирургия.** Многочисленные исследования выявили, что неожиданно высокий процент больных, перенесших некардиальную хирургию, имеет повышенный уровень hscTn, притом как в абсолютных значениях, так и в значениях динамики повышения тропонинов сразу после хирургии. При наблюдении 325 пациентов, перенесших некардиальную хирургию, обнаружилось, что 45% имели повышенный уровень hscTnT, а 22% имели повышение hscTnT более, чем на 85% по сравнению с уровнем до

операции. Полагается, что такое повышение может быть вызвано стрессом, происходящим как в течение операции, так и после нее, нарушающим баланс снабжения/потребления кислорода [49]. В недавнем исследовании VISION (Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation) наблюдали 15133 пациентов, перенесших некардиальную хирургию. Оказалось что повышенный hscTnT (>20 нг/л) обнаруживался у 11,6% пациентов и был связан с 30-ти дневной смертностью следующим образом (отношение рисков): 1) при 20 нг/л — 2,41; 2) при 30–290 нг/л — 5,0; 3) при 300 нг/л и выше — 10,48. 30-дневная смертность пациентов с hscTnT = или <10 нг/л составляла 1,0%, с hscTnT=20,0 нг/л — 4,0%, при 30–290 нг/л — 9,3% и при более 300 нг/л — 16,9% [20].

**Как отличать ишемическое повышение hscTn от неишемического: “дельта подход”.** Считается твердо установленным, что ишемическое повышение hscTn связано с острым коронарным событием, при этом такое повышение происходит в течение нескольких часов после поступления пациента с признаками ОКС. Неишемическое повышение характеризуется хронически повышенным hscTn и связано со структурными повреждениями миокарда. Серийные измерения hscTn, проводимые при поступлении с подозрением на ОКС позволяют надежно отличить ишемическое повышение от неишемического.

Как часто и с каким интервалом следует проводить серийные измерения?

Следует ли проводить серийные измерения hscTn, если при поступлении его уровень нормальный?

**Нормальный уровень hscTn при поступлении с признаками острого коронарного синдрома, диагностического значения не имеет.** В специальном исследовании в течение 1 года наблюдался 1181 пациент, поступивший с загрудинной болью. ОКС был диагностирован у 351 пациента (30%), из которых 187 имели ОИМ и 164 — нестабильную стенокардию. При поступлении hscTnT был нормальным (<14 нг/л) у 112 пациентов с ОКС (32%), включавших 11 больных с ОИМ (6%) и 101 пациента с нестабильной стенокардией (62%). С нормальным уровнем hscTnT были связаны: 1) предшествовавшая терапия статинами, 2) сохраненная ренальная функция и 3) отсутствие элевации ST сегмента. Смертность пациентов с нормальным hscTnT составляла: за 30 дней — 0,0%, за 90 дней — 0,0% и за год — 2,0%.

У пациентов с повышенным hscTnT смертность за год составляла 17,5%. Количество ИМ у пациентов с нормальным hscTnT было ниже, чем у больных с повышенным hscTnT [65]. Таким образом, *у одной трети больных, поступающих с ОКС (и имеющих, преимущественно, нестабильную стенокардию) могут быть нормальный уровень тропонинов.* Этот вывод был подтвержден в другом проспективном и многоцентровом исследовании, в котором два года наблюдались 2072 пациента, поступивших с острой сердечной болью. При поступлении проводили высокочувствительное измерение тропонинов с помощью четырех различных тест-систем: hs-cTnT Roche; hs-cTnI Siemens; hs-cTnI Beckman Coulter и hs-cTnI Abbott. Диагностированный ОИМ имели: 1) среди 2072 пациентов, которым измерялся hs-cTnT — 21,4% 2) среди 1180 пациентов, которым измерялся hs-cTnI Siemens — 20,0%; 3) среди 1151 пациента, которым измерялся hs-cTnI Beckman Coulter — 19,7% и 4) среди 1151 пациента, которым измерялся hs-cTnI Abbott — 20,0% Вывод: *“нормальный уровень hscTn при поступлении не должен использоваться как единственный параметр для исключения ОИМ, так как в 6–23% случаев ОИМ уровень hscTn при поступлении был нормальным”* [37]. Таким образом, *при поступлении с подозрением на ОКС серийные измерения должны проводиться и тогда, когда результат первого измерения нормальный.*

А если при поступлении уровень hscTn такой низкий, что даже не определяется? Действительно, недавно при наблюдении 703 пациентов, поступивших с подозрением на ОКС было обнаружено что 28% из них имели уровень hscTnT < 3 нг/л (предел определения). При этом ИМ был диагностирован у 19% из всех пациентов, но ни у одного пациента с недетектируемым уровнем hscTnT ИМ диагностирован не был, при этом отрицательное предиктивное значение недетектируемого уровня hscTnT по отношению к ИМ составляло 100% [15]. Сходные результаты были получены и при наблюдении 1818 пациентов с подозреваемым ИМ. Неизмеряемый уровень hscTnI (нижний предел определения 3,4 нг/л) имели 27% больных, при этом отрицательное предиктивное значение недетектируемого уровня hscTnT также составляло 100% [50].

Действительно, все эти данные свидетельствуют в пользу того, что для пациентов с недетектируемым при поступлении уровнем hscTnI серийные измерения не обязательны, тем не

менее, текущие Международные рекомендации не предусматривают такого алгоритма. Ведь при поступлении с подозрением на ОИМ цена ложноотрицательного результата гораздо выше ложноположительного.

Следующий вопрос: какая дельта лучше? Относительная или абсолютная? Окончательного и однозначного ответа пока нет

**Относительная дельта.** Какие именно относительные значения дельты (в%) и за какое время (в часах) имеют наибольшую специфичность и чувствительность? В табл. 1 приведены результаты исследований, направленных на решение этой проблемы

Хотя третье всеобщее определение ИМ и требует определения динамики концентрации тропонинов — оно не устанавливает ее количественных критериев. Однако группа экспертов, принимавших участие в его подготовке, в отдельной статье рекомендует оценку относительных значений динамики hscTn: 1) при поступлении, 2) через 3 ч. и, 3) в случае неясной картины, по решению врача — через 6 ч [95] (рис. 5). Непременное условие — чтобы значения повышения уровня тропонинов было достоверным коэффициент вариации (разброс измерений) должен быть не более 10%.

Особо подчеркнем, что *если при поступлении с признаками ОКС первое измерение даст результат ниже пограничного (>99-я перцентиль  $\times 2$ ), тем не менее, серийные измерения следует про-*

*водить и в этом случае, чтобы надежно выявить или исключить развивающийся ИМ.* Отметим, что основные производители высокочувствительных тропониновых тестов рекомендуют собственные алгоритмы серийных измерений, предусматривающие определение относительных значений дельты.

**Абсолютная дельта.** Результаты исследований, посвященных диагностическим характеристиками приведены в табл. 2.

Однако, если считать диагностическими только высокие численные значения относительной и абсолютной дельты — это можно снизить чувствительность выявления ИМ, которые могут происходить и при более малых повышениях тропонинов. Другая стратегия ранней диагностики ИМ может быть направлена не на выявление значений hscTn, превышающих диагностический порог, а на динамику hscTn в диапазоне низкой концентрации, не дожидаясь, когда эта концентрация повысится. Полагается, что оптимальные алгоритмы и конкретные значения абсолютной и относительной дельты могут быть разными в отделении неотложной помощи в амбулатории. В отделении неотложной помощи, куда поступают пациенты с подозрением на ОКС, целесообразны высокая чувствительность и высокие отрицательные предиктивные значения. Для амбулаторных пациентов важны высокая специфичность и высокие положительные предиктивные значения [32, 55, 94].

Таблица 1

**Чувствительность и специфичность относительной дельты [63]**

Исследование	Дельта за 1 ч	Специфичность	Чувствительность
Aldous S. et al. [9]	$\geq 10\%$ за 2 ч	69%	89,7%
Aldous S. et al. [9]	$\geq 20\%$ за 2 ч	56,1%	92,6%
Keller T. et al. [50]	$\geq 250\%$ за 3 ч	32,6%	99,6%
Giannitsis E. et al. [35]	$\geq 117\%$ за 3 ч	69–76%	100%
Eggers et al. [23]	$\geq 20\%$ за 6 ч	84%	Нет данных
Apple et al. [12]	$\geq 30\%$ за 6 ч	75%	90,6%

Таблица 2

**Чувствительность и специфичность относительной дельты [94]**

Исследование	Дельта	Чувствительность	Специфичность	ОПЗ	ППЗ
Mueller M. et al. [72]	9,2 нг/л	89,7%	74,8%	96,5%	48,7%
Reichlin T. et al [84]	7 нг/л	89%	93%	98%	64%

ОПЗ — отрицательное предиктивное значение; ППЗ — положительное предиктивное значение.

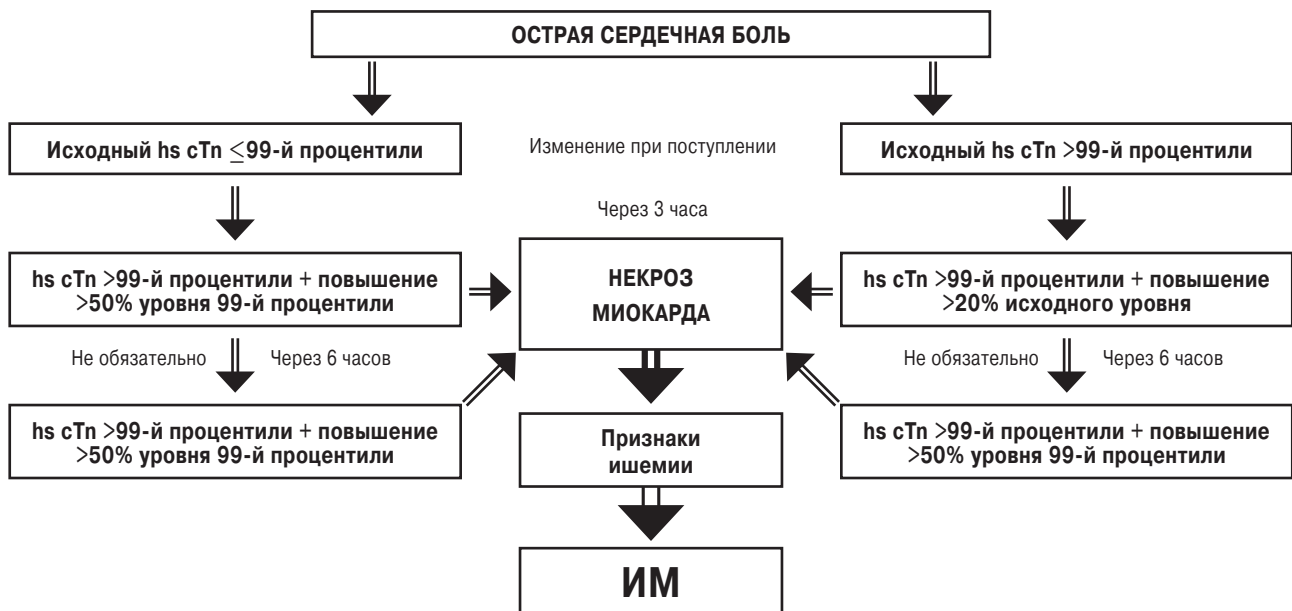


Рис. 5. Алгоритм серийных измерений hs cTn [95]. Подробности в тексте

**Интерпретация повышения высокочувствительных тропонинов.** Текущие рекомендации по интерпретации повышенного уровня hs cTn представлены на рис. 6 [61].

**Следует ли измерять hs cTn для скрининга кардиальных патологий в общей популяции и у**

**амбулаторных пациентов?** Как отмечалось, неишемически повышенный уровень hs cTn связан с риском неблагоприятных исходов и, притом, более сильно, чем ишемически повышенный hs cTn. Насколько оправданным будет измерение hs cTn для скрининга? С какой частотой в общей



Рис. 6. Рекомендации по интерпретации высокочувствительного измерения кардиальных тропонинов при поступлении с подозрением на инфаркт миокарда [61]

популяции встречаются индивиды с уровнем hscTn выше нижнего предела определения?. Для ответа на этот вопрос были проведены три исследования, в которых, в целом, было обследовано более 17500 лиц [27, 60, 89].

**Общая популяция.** Так, в исследовании Dallas Heart Study (общая популяция, возраст 30–65 лет) таких индивидов было выявлено 25% [60]. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), общая популяция, возраст 54–74 года — 65% [89]. В исследовании CHS (Cardiovascular Health Study), общая популяция, возраст от 65 лет и выше, — 66,5% [27]. В общем, установлено, что уровень hscTn 1) повышается с возрастом, 2) у мужчин он выше, чем у женщин, 3) повышен при ХБП, 4) связан с патологическим ремоделированием миокарда, 5) возрастает параллельно с наличием и тяжестью гипертрофии ЛЖ и 6) систолической дисфункции ЛЖ [60].

Существенно, что предшествовавшие ИМ, стенокардия и коронарный кальций не были связаны с детектируемым уровнем hscTn. Однако, в каждом из проведенных популяционных исследованиях повышенный hscTn был связан: 1) со смертностью от всех причин, 2) с кардиоваскулярной смертностью, 3) со случаями сердечной недостаточности и, что существенно, эта связь сохранялась после поправок на традиционные факторы риска, такие как ренальная дисфункция, концентрация NT-proBNP и на высокочувствительного С-реактивного белка [27, 60, 75, 89].

В недавнем исследовании Framingham Offspring Study, в котором наблюдались 3428 лиц (средний возраст 59 лет) было обнаружено, что количество лиц с детектируемым уровнем hscTnI составило 81%, при этом хронически повышенный уровень hscTnI был связан повышенным риском смертности и сердечной недостаточности, но не с риском ИМ (наблюдение 11,3 лет) [99].

Стабильные заболевания коронарных артерий, сердечная недостаточность. Действительно, почти у 100% амбулаторных пациентов со стабильными заболеваниями коронарных артерий или с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) уровень hscTn повышен и связан с повышением риска повторной госпитализации и смертности. Это было обнаружено при исследовании 4053 пациентов с ХСН [59]. При наблюдении в течение 5,2 лет 3679 пациентов со стабильными заболеваниями коронарных артерий

и сохраненной функцией ЛЖ. Уровень hscTnT, выше нижнего предела определения обнаружен у 97,7% пациентов, а выше 99-й процентиля — у 11,1%. После поправок на другие прогностические показатели обнаружилась сильная связь между натуральным логарифмом уровня hscTnT и неблагоприятными исходами (повторная госпитализация, смерть, но не ИМ) как у индивидов с уровнем ниже 99-й процентиля, так и у лиц с hscTnT выше таковой [81]. В недавнем исследовании наблюдались 3623 пациента со стабильными заболеваниями коронарных артерий, принимавших ингибитор ангиотензин-превращающего фермента. У 98,5% уровень hscTnI был выше нижнего предела определения. В течение 5,2 лет: 203 пациента были повторно госпитализированы или умерли от сердечно-сосудистых причин, 209 пациентов перенесли нефатальные ИМ. Оказалось, что повышенный уровень hscTnI (в четвертой квартили по сравнению с третьей) был связан с сердечно-сосудистой смертностью и повторной госпитализацией, отношение рисков — 1,88. Авторы считают, что *“у пациентов со стабильными заболеваниями коронарных артерий повышение уровня hscTnI связано с кардиоваскулярным риском независимо от традиционных маркеров риска”* [80].

В другом исследовании уровень hscTnT измеряли у 984 амбулаторных пациентов со стабильными заболеваниями коронарных артерий, у 80,7% был обнаружен детектируемый уровень hscTnT, при этом пациентам проводилось стресс-тестирование (бегущая дорожка, эхокардиография). Исходно повышенный уровень hscTnT, как выяснилось, был связан: 1) с большей тяжестью индуцируемой ишемии, 2) более тяжелым изменением фракции выброса ЛЖ, 3) с нарушением функции левого предсердия, 4) диастолической дисфункцией, 5) массой ЛЖ и 6) со снижением способности к выполнению теста на бегущей дорожке. В течение периода наблюдения (8,2 года; медианное значение) 32,2% пациентов перенесли сердечно-сосудистые события. После необходимых поправок на традиционные факторы риска и на уровень NT-proBNP и hsCRP обнаружилось, что *каждое удвоение уровня hscTnT повышало риск сердечно-сосудистых событий на 37%*. Авторы заключили, что *“у амбулаторных пациентов со стабильными заболеваниями коронарных артерий повышенный уровень hscTnT связан с множественными нарушениями структуры и функций миокарда и является предикторами вторичных коронарных*

*событий*”. Авторы полагают, что их данные свидетельствуют о том, что “уровень *hscTnT* может выявлять те элементы риска, которые не определяются существующими методами определения тяжести кардиальных заболеваний” [14].

Так следует ли *hscTn* использовать для скрининга в общей популяции и для оценки кардиорисков у амбулаторных пациентов? Вот что показало специальное исследование. У 1004 индивидов (возраст от 70 лет и старше) *hscTnI* измеряли в начале наблюдения и, через 5 лет (у 814 лиц). У большинства пациентов медианный уровень *hscTnI* за 5 лет возрос на 45% и был связан: 1) с мужским полом, 2) индексом массы тела, 3) сниженным уровнем ЛПВП, 4) повышенным NT-проBNP, 5) с фракцией выброса ЛЖ, и, независимо от других факторов риска, предсказывали общую смертность; отношение рисков — 1,97. Авторы полагают, что “у пожилых лиц уровень *hscTnI* со временем повышается, что является сильным маркером риска смертности”. По мнению авторов, их данные позволяют считать, что “*hscTnI* может быть использован для клинической оценки индивидов в общей популяции” [24].

Следует учесть, однако, что если лица с хронически повышенным *hscTn* и амбулаторные пациенты будут при рутинной практике направляться на кардиологическую консультацию и/или на дополнительную диагностику, затраты и потенциальный вред, нанесенные потенциально излишним тестированием, могут быть существенными. Полагается, что проблемы интерпретации и реализации результатов неишемического повышения *hscTn*, а также возросшие затраты, с этим связанные, и сопутствующие этому тревога и опасения пациентов и клиницистов, в целом, при работе с *hscTn* тестами могут быть выше, чем при работе со стандартными *cTn* тестами [63]. Недаром, один из недавних обзоров так и озаглавлен: “Высококчувствительные тропонины — трудные друзья острых коронарных синдромов” [64].

**Проблемы терапии при ишемически и неишемически повышенных высокочувствительных тропонинах.** Должна ли терапия при повышенном *hscTn* быть такой же, как при повышенных стандартных тропонинных тестах и такой же, как при повышенной КК МБ? Действительно, есть данные, что повышение различных кардиомаркеров отражает различные патофизиологические нарушения миокарда и, тем самым, предопределяет различные стратегии их терапии. В ранних

многоцентровых исследованиях (стандартный тропонин) было показано, что “*cTn* положительные” и “КК МБ отрицательные” пациенты с ИМБСТ имеют такой же риск неблагоприятных исходов, как и пациенты с ИМБСТ, но “КК МБ положительные”. Более того, оказалось, что агрессивная терапия “*cTn* положительных пациентов с ИМ Б СТ” с помощью антагонистов гликопротеина IIb/IIIa или с помощью проведения раннего ЧКВ улучшает их исходы, однако “*cTn* отрицательные пациенты” с ОКС пользу от такой стратегии не получали [46, 70]. Данные этих исследований были подтверждены с помощью имаджинга, который выявил сильную связь между образованием тромбов в местах нестабильных повреждений и скоростью повышения стандартного *cTnT*. Это привело к представлению, что повышенный *cTn* — это маркер комплексного повреждения артерий и последующей микроэмболизации [29]. Ранние исследования пациентов с ОКС с применением стандартных *cTn* тестов показали, что пациенты даже с малыми повышениями *cTn* получают пользу от раннего инвазивного вмешательства [70].

**Ишемическое повышение.** Существующие согласованные рекомендации по терапии ИМ типа 1 и ИМ типа 2 [10,32]. к сожалению, не дают информации о наилучших стратегиях по терапии ИМ типа 2, который вызывается нарушением баланса между поступлением и потреблением кислорода в отсутствие разрыва бляшек.

Индивидуализированный подход к терапии ИМ обычно направлен на терапию патологических состояний, связанных с ИМ 2. Он включает: снижение дисбаланса между потребностью и поступлением кислорода. В частности, с помощью приемов, включающих  $\beta$ -блокаторы, следует контролировать гипертензию и тахикардию. При наличии тяжелой анемии следует провести ее коррекцию. Также, если нет противопоказаний, может быть рекомендован аспирин. Для пациентов с повторной ишемией применение антикоагулянтов и инвазивной терапии должно проводиться после терапии патологии, связанной с нарушением баланса потребления/снабжения кислородом. Однако, эффективность этих стратегий для пациентов с ИМ 2 в рандомизированных и контролируемых исследованиях еще не показана [61, 76].

Данных об эффективности раннего инвазивного вмешательства при повышении *hscTn* пока

нет. Однако в исследовании Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) было показано, что у 5011 пациентов, у которых при поступлении был повышен hscTnT >99-я перцентили и перенесших инвазивное вмешательство, терапия с помощью тикагрелора (антитромбоцитарный препарат) снижала неблагоприятные исходы (смерть, ИМ, инсульт) с 11,2% до 8,5%. У 3576 пациентов, которым инвазивное вмешательство назначено не было, тикагрелор снизил неблагоприятные исходы (в большинстве случаев, летальность) с 14,9% до 12,4% (наблюдение 6–12 месяцев). При этом, у пациентов с ИМБСТ и с нормальным hscTnT и не назначенных на инвазивное вмешательство, количество неблагоприятных исходов было очень низким. Авторы сделали вывод: “у пациентов с ИМБСТ и повышенным hscTnT тикагрелор повышает выживаемость, снижает кардиоваскулярную смертность, количество спонтанных ИМ и ИМ, связанных с инвазивным вмешательством и, также, у пациентов, которым инвазивное вмешательство не назначалось, снижает общую смертность и спонтанные ИМ” [98]. Существенно, что у 1361 пациента, поступившего с нестабильной стенокардией положительного эффекта от тикагрелора и клопидогреля не было [33].

Весьма принципиальны данные о том, что у пациентов, перенесших ОКС и имевших при поступлении высокий уровень hscTnT, дарапладиб снижал уровни hscTnI, измеряемый в течение 1 года после острого коронарного события [30]. Дарапладиб — ингибитор активности липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 (ЛП-ФЛА2). Синтез ЛП-ФЛА2, происходящий внутри бляшек, связан с повышением риска их разрыва и последующего тромбообразования. Чем выше уровень ЛП-ФЛА2 — тем выше риск ИМ и ишемических инсультов [4, 5]. В специальном исследовании эффективности дарапладиба у 323 пациентов, 161 с ОКС и у 162 без ОКС уровень hscTnI измерялся при поступлении и через 4, 13, 26 и 52 недели. У пациентов с ОКС уровень hscTnI был повышен в течение длительного времени, включая и тот период, когда острая ишемия уже не обнаруживалась и больные характеризовались, как имеющие стабильные заболевания коронарных артерий, при этом средний уровень hscTnI составлял 1,180 нг/л против 0,886 нг/л у лиц без ОКС. Терапия с помощью дарапладиба была связана с менее частным двукратным повышением hscTnT

в течение периода наблюдения, отношение рисков составляло 0,219. Авторы считают, что “у пациентов с ОКС терапия с помощью дарапладиба (по сравнению со стандартной терапией) связана со снижением уровня hscTnI. Такой благоприятный эффект может быть связан со способностью дарапладиба уменьшать некротическое ядро в бляшках коронарных артерий” [30].

Отметим, что при терапии в течение восьми недель 78 гипертензивных пациентов, принимавших амолдипин или лозартан + гидрохлоротиазид (в одинаковой мере снижавших кровяное давление в течение 24 ч) обнаружилось, что уровень hscTnT снижался в группе, принимавшей амолдипин, но не в группе, принимавшей лозартан + гидрохлоротиазид [38].

**Неишемическое повышение.** Конкретных рекомендаций по терапии пациентов с неишемическим повышением hscTn пока нет. Поскольку такое повышение связано с весьма неблагоприятным прогнозом — следует принимать все меры, чтобы установить его причины. Алгоритм выяснения причин(ы) неишемического повышения hscTn должен включать: детальное изучение истории болезни, клиническое обследование, оценку ренальной функции, анализ ЭКГ. Принимая во внимание сильную связь между повышенным hscTn и структурными и функциональными аномалиями миокарда, именно картина ЭКГ должна рассматриваться как наиболее существенная возможность для выявления наиболее неясных причин неишемического повышения тропонина. Однако данных о том, что выполнение ЭКГ для всех пациентов с хронически повышенным уровнем hscTn действительно улучшает их исходы, пока нет.

В целом, после детального обследования вся информация должна быть обобщена и проанализирована, насколько она соответствует признакам: 1) ИМ типа 1, 2) ИМ типа 2, 3) острому событию, не связанному с ОКС и 4) хроническому состоянию, не связанному с ОКС. Полагается, что при этом необходимо корректировать те патологии, с которыми связано неишемическое повышение hscTn. При этом должны быть предприняты усилия, направленные на внедрение разумной стратегии, которая минимизировала бы излишнюю терапию и напрасные затраты [55, 61, 76].

Итак, что уже дали на практике высокочувствительные тропонины? Разработаны они были для выявления самых ранних стадий развития мионекроза и для самой ранней диагностики

ИМ, связанных с развитием ишемии. Действительно, внедрение этих тестов приводит к выявлению большего количества ИМ, в особенности, ИМБСТ, чем диагностика, основанная на стандартных тропониновых тестах. Значительная часть диагнозов, которые ранее неправомерно считались нестабильной стенокардией, с помощью высокочувствительных тропонинов реклассифицируется как ИМБСТ. Это, собственно, и есть ожидаемый результат высокочувствительных измерений тропонинов.

Неожиданный — большая часть пациентов, поступающих с подозрением на ОКС, имеют повышенный уровень hscTn, вызванный неишемическими причинами и не могут быть диагностированы, как ИМ.

Примерно 75% лиц, поступающих с подозрением на ОКС (рис. 2), вообще не имеют повышенный уровень hscTn. Из оставшихся 25% с повышенными hscTn — примерно половина имеют ишемическое повышение тропонинов, а другая половина — неишемическое. Более того, при равной степени повышения hscTn, риск неблагоприятных исходов у пациентов с неишемическим повышением hscTn почти в два раза выше, чем при ишемическом (рис. 3).

Таким образом, оказалось, что высокочувствительные тропонины превзошли ожидания, связанные с их разработкой. Кроме выявления большего количества пациентов с ИМБСТ, они выявляют еще большее количество лиц с неишемическими структурными повреждениями миокарда, имеющими риск смертности в два раза превышающий таковой у лиц с ишемическими повышенными высокочувствительными тропонинами.

В целом, высокочувствительные тропонины могут использоваться для: 1) ранней диагностики ИМ, в особенности — ИМБСТ, 2) выявления неишемических структурных повреждений миокарда различной этиологии и 3) для стратификации связанных с ними рисков неблагоприятных исходов.

**Приложение 1. Диагностические критерии инфарктов миокарда согласно третьему всеобщему определению [94].**

**Инфаркт миокардов 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×”. 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.

**ИМ, связанный с ЧКВ (тип 4a)**, диагностируется: у пациентов с нормальным исходным уровнем сTn — при превышении уровня 99-й перцентили в течение 48 ч после процедуры в пять раз ( $>99$ -я перцентиль  $\times 5$ ); у пациентов с исходно повышенным сTn (стабильным или снижающимся) — при повышении исходного уровня сTn более чем на 20% при дополнительном наличии, по крайней мере, одного из следующих признаков, включающих: 1) симптомы миокардиальной ишемии, 2) вновь появившиеся признаки ишемии на ЭКГ, 3) осложнения, связанные с чрескожной процедурой (по результатам ангиографии), 4) гибель дополнительной части миокарда или региональное нарушение подвижности миокарда, доказанные путем визуализации (имиджинга).

**ИМ, 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 перцентили уровня сTn ( $> 99$ -я перцентиль  $\times 2$ ”).

**ИМ, связанный с рестенозом после ЧКВ (тип 4c)**, диагностируется: при наличии  $\geq 50\%$  стенозов при коронарной ангиографии, либо как комплексное поражение, ассоциированное с ростом и/или падением уровня сTn  $> 99$ -й перцентили *при отсутствии* значительной обструкции коронарных артерий после: а) первоначально удачной постановки стента, или б) баллонной ангиопластики стенозированной коронарной артерии ( $< 50\%$ ).

**ИМ, связанный с АКШ (тип 5)**, у пациентов с нормальным исходным сTn диагностируется при повышении в течение 48 ч после операции уровня сTn, превышающего 99-ю перцентиль в десять раз ( $> 99$ -я перцентиль  $\times 10$ ) при одновременном наличии, по крайней мере, одного из дополнительных критериев, включающих: 1) появление патологического зубца Q или блокада левой ножки пучка Гиса, 2) ангиографически подтвержденную окклюзию нового шунта или исходной коронарной артерии, 3) гибель участка миокарда или региональное нарушение подвижности миокарда, доказанное путем визуализации (имаджинга).

**Реинфаркт** — это ОИМ, развившийся в течение 28 дней после первого или повторного эпизода ИМ. Рекомендуются серийные измерения hscTn, повышение его уровня  $\geq 20\%$  подтверждает развитие реинфаркта.

**Повторный ИМ** — 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



исходный тропонин повышен, дальнейшее повышение его уровня на 20% подтверждает диагноз ИМ.

**Приложение 2. Показания к назначению высокочувствительного измерения кардиальных тропонинов [76].**

Поскольку повышенный тропонин не является строго специфическим для ИМ, его измерение следует проводить 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,

Тропонин также рекомендуется измерять: 1) для диагностики ИМ у пациентов с ХПН, имеющих симптомы ИМ (независимо от тяжести ренальных нарушений); 2) для стратификации риска у пациентов с сердечной недостаточностью, 3) для прогнозирования состояния пациентов, имеющих ХБП, 4) для оценки состояния пациентов, находящихся на химиотерапии и уже имеющих повреждения миокарда, вызванные фармпрепаратами.

Автор благодарит к.б.н. И.В. Соловьеву (ЗАО «ДИАКОН») за помощь в работе над текстом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вельков В.В. Третье всеобщее определение инфаркта миокарда: решающее значение высокочувствительных тропонинов // Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал. — 2013. — В печати. — Электронная версия: <http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/hsVelkovVV.pdf> (Последний доступ 10.08.2013).
2. Вельков В.В., Новые международные критерии инфаркта миокарда и высокочувствительные тропонины: новые возможности и новые проблемы // Клиническая лабораторная диагностика. — 2013. — Направлено в печать. — Электронная версия: <http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/NewInternationalCriteriaVVV3.pdf> (Последний доступ 10.08.2013).
3. Вельков В.В. Революция в кардиологии; высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: «тропонин-отрицательных больше нет» // Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал. — 2011. — № 4 (40). — С. 24–43. — Электронная версия: [http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/Issue4\(40\)2011\\_\(24-43\).pdf](http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/Issue4(40)2011_(24-43).pdf) (Последний доступ 10.08.2013).
4. Вельков В.В. С-реактивный белок и липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2: новые факты и новые возможности для диагностики с и стратификации сердечно-сосудистых рисков // Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал. 2009, 6 (31), 28–33. — Электронная версия: <http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/CRP-Lp-PLA2.pdf> (Последний доступ 10.08.2013).
5. Вельков В.В., Высокочувствительные кардиальные маркеры и реклассификация сердечно-сосудистых рисков: цена вопроса и цена ответа // Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал. — 2012. — № 3 (43). — С. 40–55. — Электронная версия: <http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/RiskreclassifiedVelkovVV2012.pdf> (Последний доступ 10.08.2013).
6. Вельков В.В. Высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: тест, который спасает жизни // Клинико-лабораторный консилиум, Научно-прак-

тический журнал. — 2012. — № 1 (41). — С. 47–52. — Электронная версия: [http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/MagN1\\_41\\_\(1-47-52\).pdf](http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/MagN1_41_(1-47-52).pdf) — (Последний доступ 10.08.2013).

7. Ahmed W., Schlett C.L., Uthamalingam S. et al. Single Resting hsTnT Level Predicts Abnormal Myocardial Stress Test in Acute Chest Pain Patients With Normal Initial Standard Troponin // JACC Cardiovasc Imaging. — 2013. — Vol. 6, № 1. — P. 72–82.
8. Alcalai R., Planer D., Culhaoglu A. et al. Acute coronary syndrome vs nonspecific troponin elevation: clinical predictors and survival analysis // Arch. Intern. Med. — 2007. — Vol. 167, № 3. — P. 276–281.
9. Aldous S.J., Richards A.M., Cullen L. et al. Early dynamic change in high-sensitivity cardiac troponin T in the investigation of acute myocardial infarction // Clin. Chem. — 2011. — Vol. 57. — P. 1154–1160.
10. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007. — Vol. 50, № 7. — P. e1–e157.
11. Apple F.S. Standardization of Cardiac Troponin I Assays Will Not Occur in My Lifetime // Clinical Chemistry. — 2012. — Vol. 58, № 1. — P. 169–170.
12. Apple F.S., Pearce L.A., Smith S.W. et al. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and predict of risk of adverse events // Clinical Chemistry. — 2009. — Vol. 55. — P. 930–937.
13. 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.
14. Beatty A.L., Ku I.A., Christenson R.H., De Filippi C.R. et al. High-sensitivity cardiac troponin T levels and secondary events in outpatients with coronary heart disease from the Heart and Soul Study // JAMA Intern Med. — 2013. — Vol. 173, № 9. — P. 763–769.
15. Body R., Carley S., McDowell G. et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay // J. Am. Coll. Cardiol. — 2011. — Vol. 58, № 13. — P. 1332–1339.
16. Bonaca M., Scirica B., Sabatine M. et al. Prospective evaluation of the prognostic implications of improved assay performance with a sensitive assay for cardiac troponin I // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010. — Vol. 55. — P. 2118–2124.
17. Celik S., Giannitsis E., Wollert K.C. et al. Cardiac troponin T concentrations above the 99th percentile value as measured by a new high-sensitivity assay predict long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes undergoing routine early invasive strategy // Clin. Res. Cardiol. — 2011. — Vol. 100. — P. 1077–1085.
18. Collinson P.O., Heung Y.M., Gaze D., Boa F. Roxy Senior, Christenson R, Apple FS. Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays // Clinical Chemistry. — 2012. — Vol. 58. — P. 219–225.
19. 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.
20. Devereaux P.J., Chan M.T., Alonso-Coello P. et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery // JAMA. — 2012. — Vol. 307. — P. 2295–2304.
21. 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.
22. Eggers K.M., Lind L., Ahlström H., Bjerner T., Ebeling Barbier C., Larsson A., Venge P., Lindahl B. Prevalence and pathophysiological mechanisms of elevated cardiac troponin I levels in a population-based sample of elderly subjects // *Eur. Heart. J.* — 2008. — Vol. 29. — P. 2252–2258.
  23. Eggers K.M., Jaffe A.S., Venge P. et al. Clinical implications of the change of cardiac troponin I levels in patients with acute chest pain—an evaluation with respect to the Universal Definition of Myocardial Infarction // *Clin. Chim. Acta.* — 2011. — Vol. 412. — P. 91–97.
  24. Eggers K.M., Venge P., Lindahl B. et al. Cardiac troponin I levels measured with a high-sensitive assay increase over time and are strong predictors of mortality in an elderly population // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 61, № 18. — P. 1906–1913.
  25. Eriksson S., Halenius H., Pulkki K. et al. Negative interference in cardiac troponin I immunoassays by circulating troponin autoantibodies // *Clinical Chemistry.* — 2005. — Vol. 51. — P. 839–847.
  26. McFalls E.O., Larsen G., Johnson G., Apple F.S., Goldman S., Arai A. et al. Long-term outcomes of hospitalized patients with a non-acute syndrome diagnosis and an elevated cardiac troponin level // *Am. J. Med.* — 2011. — Vol. 124. — P. 630–635.
  27. de Filippi C.R., de Lemos J.A., Christenson R.H. et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults // *JAMA.* — 2010. — Vol. 304, № 22. — P. 2494–2502.
  28. 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. — Vol. 119. — P. 207–213.
  29. Frey N., Dietz A., Kurowski V., Giannitsis E. et al. Angiographic correlates of a positive troponin T test in patients with unstable angina // *Crit. Care. Med.* — 2001. — Vol. 29. — P. 1130–1136.
  30. García-García H.M., Oemrawsingh R.M., Brugaletta S. et al. Darapladib effect on circulating high sensitive troponin in patients with acute coronary syndromes // *Atherosclerosis.* — 2012. — Vol. 225, № 1. — P. 142–147.
  31. Gaze D.C., Collinson P.O. Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance // *Ann. Clin. Biochem.* — 2008. — Vol. 45, Pt 4. — P. 349–355.
  32. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 61, № 4. — P. 78–140.
  33. Giannitsis E., Wallentin L., James S.K. et al. Planned invasive compared to conservative treatment in patients with negative high sensitivity troponin at randomization in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial Blood-Core Subgroup Analysis // *Circulation.* — 2012. — Vol. 126. — P. A17278.
  34. Giannitsis E., Kurz K., Hallermayer K., Jarausch J., Jaffe A.S., Katus H.A. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay // *Clinical Chemistry.* — 2010. — Vol. 56. — P. 254–261.
  35. Giannitsis E., Becker M., Kurz K. et al. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission // *Clinical Chemistry.* — 2010. — Vol. 56. — P. 642–650.
  36. Hickman P.E., Potter J.M., Aroney C., Koerbin G., Southcott E., Wu A.H. et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis // *Clin. Chim. Acta.* — 2010. — Vol. 411. — P. 318–323.
  37. Hoeller R., Rubini Giménez M. et al. Normal presenting levels of high-sensitivity troponin and myocardial infarction // *Heart.* — 2013, Apr. 19.
  38. Hoshida S., Fukutomi M., Eguchi K. et al. Change in High-Sensitive Cardiac Troponin T on Hypertensive Treatment // *Clin. Exp. Hypertens.* — 2012, May 25.
  39. Irfan A., Twerenbold R., Reiter M. et al. Determinants of high-sensitivity troponin T among patients with a noncardiac cause of chest pain // *Am. J. Med.* — 2012. — Vol. 125, № 5. — P. 491–498.
  40. Jaffe A.S., Wu A.H.B. Troponin Release — Reversible or Irreversible Injury? Should We Care? // *Clinical Chemistry.* — 2012. — Vol. 58. — P. 1148–1150.
  41. Januzzi J.L. Jr., Bamberg F., Lee H. et al. High sensitivity troponin T concentrations in acute chest pain patients evaluated with cardiac computed tomography // *Circulation.* — 2010. — Vol. 121, № 10. — P. 1227–1234.
  42. 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.
  43. Javed U., Aftab W., Ambrose J.A. et al. Frequency of elevated troponin I and diagnosis of acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 9–13.
  44. Jeremias A., Gibson C.M. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 142, № 9. — P. 786–791.
  45. Kanderian A.S., Francis G.S. Cardiac troponins and chronic kidney disease // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 69. — P. 1112–1114.
  46. Kastrati A., Mehilli J., Neumann F.J. et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: The ISAR-REACT 2 randomized trial // *JAMA.* — 2006. — Vol. 295. — P. 1531–1538.
  47. Katrukha A.G., Bereznikova A.V., Esakova T.V. et al. Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex // *Clinical Chemistry.* — 1997. — Vol. 43. — P. 1379–1385.
  48. Katus H.A., Remppis A., Scheffold T., Diederich K.W., Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* — 1991. — Vol. 67. — P. 1360–1367.
  49. Kavsak P.A., Walsh M., Srinathan S. et al. High sensitivity troponin T concentrations in patients undergoing noncardiac surgery: a prospective cohort study // *Clin. Biochem.* — 2011. — Vol. 44. — P. 1021–1024.
  50. Keller T., Zeller T., Ojeda F., et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction // *JAMA.* — 2011. — Vol. 306, № 24. — P. 2684–2693.
  51. 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. — Vol. 112. — P. 3088.
  52. 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. — Vol. 3. — P. 1–150.
  53. Kim W.J., Laterza O.F., Hock K.G. et al. Performance of a revised cardiac troponin method that minimizes interfer-

- ences from heterophilic antibodies // *Clinical Chemistry*. — 2002. — Vol. 48. — P. 1028–1034.
54. Klingenberg R., Matte C.M., Wyss C. et al. High-sensitivity Troponins — Difficult Friends in Acute Coronary Syndromes // *US Cardiology*. — 2012. — Vol. 9, № 2. — P. 121–125.
  55. Korley F.K., Jaffe A.S. Preparing the United States for High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013, Feb. 1. — P. S0735–1097.
  56. Korosoglou G., Lehrke S., Mueller D. et al. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: Insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque // *Heart*. — 2011. — Vol. 97. — P. 823–831.
  57. 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.
  58. 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. — P. 1836–1844.
  59. Latini R., Masson S., Anand I.S. et al; Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure // *Circulation*. — 2007. — Vol. 116, № 11. — P. 1242–1249.
  60. De Lemos J.A., Drazner M.H., Omland T., Ayers C.R., Khera A., Rohatgi A. et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population // *JAMA*. — 2010. — Vol. 304. — P. 2503–2512.
  61. de Lemos J.A. Increasingly Sensitive Assays for Cardiac Troponins // *JAMA*. — 2013. — Vol. 309, № 21. — P. 2262–2269
  62. Lippi G., Montagnana M., Aloe R., Cervellini G. High sensitive troponin immunoassays: navigating between the scylla and charybdis // *Adv. Clin. Chem.* — 2012. — Vol. 58. — P. 1–29.
  63. Marini M.G., Cardillo M.T., Caroli A. Increasing specificity of high-sensitivity troponin: New approaches and perspectives in the diagnosis of acute coronary syndromes // *J. Cardiol.* — 2013, Jun 17.
  64. Masson S., Latini R., Mureddu G.F et al. High-sensitivity cardiac troponin T for detection of subtle abnormalities of cardiac phenotype in a general population of elderly individuals // *J. Intern. Med.* — 2013. — Vol. 273, № 3. — P. 306–317.
  65. Meune C., Balmelli C., Twerenbold R. et al. Patients with acute coronary syndrome and normal high-sensitivity troponin // *Am. J. Med.* — 2011. — Vol. 124, № 12. — P. 1151–1157.
  66. Miller W.L., Garratt K.N., Burritt M.F. et al. Baseline troponin level: key to understanding the importance of post-PCI troponin Elevations // *Eur. Heart. J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 1061–1069.
  67. 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.
  68. 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. — Vol. 344. — P. 1533–1544.
  69. Mingels A., Jacobs L., Michielsen E., Swaanenburg J., Wodzig W., van Dieijen-Visser M. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays // *Clinical Chemistry*. — 2009. — Vol. 55, № 1. — P. 101–108.
  70. Morrow D.A., Cannon C.P., Rifai N. et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: Results from a randomized trial // *JAMA*. — 2001. — Vol. 286. — P. 2405–2412.
  71. Mueller M., Vafaie M., Biener M. Cardiac troponin T // *Circ. J.* — 2013. — Vol. 77, № 7. — P. 1653–1661.
  72. Mueller M., Biener M., Vafaie M. et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome // *Clinical Chemistry*. — 2012. — Vol. 58. — P. 209–218.
  73. Nadir M.A., Rekhraj S., Wei L. et al. Improving primary prevention of cardiovascular events by using biomarkers to identify individuals with silent heart disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — Vol. 60. — P. 960–968.
  74. Nagarajan V., Hernandez A.V., Tang W.H. Prognostic value of cardiac troponin in chronic stable heart failure: a systematic review // *Heart*. — 2012. — Vol. 98, № 24. — P. 1778–1786.
  75. Neeland I.J., Drazner M.H., Berry J.D. et al. Biomarkers of chronic cardiac injury and hemodynamic stress identify a malignant phenotype of left ventricular hypertrophy in the general population // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 61, № 2. — P. 187–195.
  76. 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.
  77. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature // *Circulation*. — 1979. — Vol. 59. — P. 607–609.
  78. Normann J., Mueller M., Biener M., Vafaie M., Katus H.A., Giannitsis E. Effect of olderage on diagnostic and prognostic performance of high-sensitivity troponin T inpatients presenting to an emergency department // *Am. Heart. J.* — 2012. — Vol. 164. — P. 698–705.
  79. Olivieri F., Galeazzi R., Giavarina D., Testa R., Abbatecola A.M., Ceka A., Tamburrini P., Busco F., Lazzarini R., Monti D., Franceschi C., Procopio A.D., Antonicelli R. Aged-related increase of high sensitive troponin T and its implication in acute myocardial infarction diagnosis of elderly patients // *Mech. Ageing. Dev.* — 2012. — Vol. 133. — P. 300–305.
  80. Omland T., Pfeffer M.A., Solomon S.D. et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 61, № 12. — P. 1240–1249.
  81. Omland T., de Lemos J.A., Sabatine M.S. et al Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE) Trial Investigators. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361, № 26. — P. 2538–2547.
  82. Pascual-Figal D.A., Casas T., Ordonez-Llanos J. et al. Highly sensitive troponin T for risk stratification of acutely destabilized heart failure // *Am. Heart. J.* — 2012. — Vol. 163, № 6. — P. 1002–1010.
  83. Prasad A., Rihal C.S., Lennon R.J. et al. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes after percutaneous coronary intervention: an analysis of preintervention and postintervention troponin T levels in 5487 patients // *Circ. Cardiovasc. Interv.* — 2008. — Vol. 1. — P. 9–10.
  84. Reichlin T., Irfan A., Twerenbold R. et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations

- in the early diagnosis of acute myocardial infarction // *Circulation*. — 2011. — Vol. 124. — P. 136–145.
85. Reiter M., Twerenbold R., Reichlin T., Haaf P., Peter F., Meissner J., Hochholzer W., Stelzig C., Freese M., Heinisch C., Breidhardt T., Freidank H., Winkler K., Camponarve I., Gea J. et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays // *Eur. Heart. J.* — 2011. — Vol. 32. — P. 1379–1389.
  86. Remppis A., Scheffold T., Greten J. et al. Intracellular compartmentation of troponin T: release kinetics after global ischemia and calcium paradox in the isolated perfused rat heart // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 1995. — Vol. 27, № 2. — P. 793–803.
  87. Rubin J., Matsushita K., Ballantyne C.M., Hoogeveen R., Coresh J., Selvin E. Chronic hyperglycemia and subclinical myocardial injury // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — Vol. 59, № 5. — P. 484–489.
  88. Sabatine M.S., Morrow D.A., de Lemos J.A. et al. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur. Heart. J.* — 2009. — Vol. 30, № 2. — P. 162–169.
  89. Saunders J.T., Nambi V., de Lemos J.A. et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Circulation*. — 2011. — Vol. 123, № 13. — P. 1367–1376.
  90. Scherr J., Braun S., Schuster T., Hartmann C., Moehlenkamp S., Wolfarth B. et al. 72-h kinetics of high-sensitivity troponin T and inflammatory markers after marathon // *Med. Sci. Sports. Exerc.* — 2011. — Vol. 43. — P. 1819–1827.
  91. Schlett C.L., Truong Q.A., Ahmed W. et al. High-sensitivity troponin T and C-reactive protein to identify patients without cardiac structural and functional abnormalities as assessed by cardiac CT and SPECT imaging: can biomarkers predict cardiac health? // *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. — 2013. — Vol. 29, № 4. — P. 865–873.
  92. Shah A.S., Langrish J.P., Li X., Jiang L. et al. Cardiac troponin reflects silent myocardial ischemia in patients with stable coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — Vol. 59. — P. E1415.
  93. 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. — Vol. 102. — P. 369–378.
  94. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction // *Circulation*. — 2012. — Vol. 126, № 16. — P. 2020–2035. — Электронная версия <http://circ.ahajournals.org/content/126/16/2020.full.pdf+html>
  95. 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.
  96. Venge P., James S., Jansson L. et al. Clinical performance of two highly sensitive cardiac troponin I assays // *Clinical Chemistry*. — 2009. — Vol. 55. — P. 109–116.
  97. Wallentin L., James S.K., Giannitsis E. et al. Outcomes with ticagrelor versus clopidogrel in relation to high sensitivity troponin-T in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with early invasive or non-invasive treatment: A substudy from the Prospective Randomized PLATelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. // *Circulation*. — 2012. — Vol. 126. — P. A15929.
  98. Wang A.Y., Lai K.N. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — Vol. 19. — P. 1643–1652.
  99. Wang T.J., Wollert K.C., Larson M.G. et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study // *Circulation*. — 2012. — Vol. 126, № 13. — P. 1596–1604.
  100. Zethelius B., Johnston N., Venge P. Troponin I as a predictor of coronary heart disease and mortality in 70-year-old men: a community-based cohort study // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113. — P. 1071–1078.

## ІШЕМІЧНЕ ТА НЕІШЕМІЧНЕ ПІДВИЩЕННЯ ВИСОКОЧУТЛИВИХ ТРОПОНІНІВ: ІНТЕРПРЕТАЦІЯ, ОЦІНКА РИЗИКІВ, ТЕРАПІЯ

В.В. Вельков

Огляд інформації, щодо проблем високочутливих вимірювань циркулюючої концентрації кардіальних тропонінів та інтерпретації їх результатів. Впровадження цих тестів призводить до раннього виявлення більшої кількості ІМ, особливо, ІМ без елевачії ST сегмента (ІМБСТ), ніж діагностика, що заснована на стандартних тропонінових тестах. У підсумку, значна частина діагнозів, котрі раніше неправомірно класифікувались як нестабільна стенокардія, за допомогою високочутливих тропонінів рекласифікуються як ІМБСТ. Численні дослідження показали, що більша частина пацієнтів, котрі поступають з підозрою на гострий коронарний синдром (ГКС), мають підвищений рівень тропонінів, які викликані неішемичними причинами, пов'язаними із структурними пошкодженнями міокарда різної етіології. Приблизно 75% осіб, які поступають з підозрою на ГКС, взагалі не мають підвищеного рівня тропонінів. З 25%, які залишились, з підвищеними високочутливими тропонінами — приблизно половина мають ішемічне підвищення тропонінів, а інша половина — неішемічне. Більш того, при рівному ступені підвищення високочутливих тропонінів, ризик летальності у пацієнтів з неішемічно підвищеними тропонінами майже в два рази вищий, ніж при їх ішемічному підвищенні.

Таким чином, крім раннього виявлення більшої кількості пацієнтів з ІМБСТ, високочутливі тропоніни виявляють ще більшу кількість осіб з неішемичними структурними пошкодженнями міокарда, котрі мають ризик летальності, який в два рази перевищує такий у осіб з ішемічно підвищеними високочутливими тропонінами. Приводяться Міжнародні рекомендації з диференційної діагностики ішемічного і неішемічного підвищення високочутливих тропонінів, алгоритми інтерпретації вимірювань і проблеми, пов'язані з відповідною терапією.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда, високочутливі тропоніни, неішемічне підвищення тропонінів.

## ISCHEMIC AND NON-ISCHEMIC ELEVATION OF HIGH SENSITIVE TROPONINS: INTERPRETATIONS, RISK ASSESSMENT, THERAPY

V.V. Velkov

ZAO "DIAKON", Pushchino,  
Moscow region, Russian Federation

The brief review of published information deals with the problems of high sensitivity measurements (hs cTn tests) of concentrations of circulating cardiac troponins and with the problems of interpretations of results of such measurements. The wide implementation of such assays is considerably

higher in number of patients with myocardial infarctions, in particular; with Non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) compared to approaches based on standard troponin tests usage.

As the consequence, a substantial part of diagnoses which earlier wrongfully was classified as unstable angina now is reclassified as NSTEMI due to a high sensitivity troponin assay.

Numerous studies have showed that a large number of patients admitted with suspected acute coronary syndrome (ACS) have elevated levels of high sensitive troponins due to non-ischemic causes related to structural myocardial injuries of different etiologies. About 75% of patients with symptoms suggestive for ACS in fact do not have elevated troponin concentrations at all. The rest of 25% of patients with elevated high sensitive troponins could be subdivided into two groups where approximately 50% of them had ischemic increase of troponins and another 50% — of non-ischemic origin.

Moreover, although degrees of high sensitive troponins elevations could be the same in ischemic and non-ischemic cases, the patients with non-ischemic elevated troponins had almost 2 times higher mortality risk compared to that of patients with ischemic elevations of troponins.

Thus, apart from early detection of increasing numbers of patients with NSTEMI of high sensitivity troponin assay provided the detection to more individuals with non-ischemic structural myocardial injuries who have 2-fold higher mortality risk compared to individuals with ischemic elevated high sensitive troponins.

Recommendations of international scientific community on conducting a differential diagnostics of ischemic and non-ischemic elevations of high sensitive troponins are discussed as well as the algorithms of interpretation of results of hscTn test usage and as well as problems for applying a proper therapy.

**Key words:** myocardial infarction, high sensitive troponins, non-ischemic elevation of troponins.



**JUS ISO 9001**

**Дочірнє підприємство  
“СПЕКТАР-  
Україна”**

З 2010 року ДП «Спектар-Україна» представляє одно- та 8-канальні лабораторні дозатори варіабельного об'єму виробництва ANH Biotechnologie GmbH (Німеччина), які вигідно вирізняються оптимальним поєднанням прийнятної ціни та високої якості.

Вся продукція має сертифікати якості CE, ISO та зареєстрована в МОЗ України.

**ДП «СПЕКТАР-Україна»**

**03680, Київ, вул. Боженко, 31, офіс 352. Тел./факс: 522-95-69, 502-68-10, 529-41-61.**

**ЗАПРОШУЄМО ДО СПІВРОБІТНИЦТВА ДИЛЕРІВ !!!**

---