

- the positional specificity triglyceride lipase blood lipids, special milk, modified fatty acids of vegetable oils and animal fats. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2011; 3: 3–13 (in Russian).
38. Titov V.N., Ivanova K.V., Malyshev P.P., Kaba S.I., Shiryayeva J.K. The common pathogenesis of insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. Report metabolism of fatty acids and triglycerides. *Clinichesky laboratorny consilium*. 2011; 4 (40): 11–22 (in Russian).
 39. Surette M.E., Whelan J., Broughton K.S., Kinsella J.E. Evidence of mechanisms of the hypotriglyceridemic effect of n-3 polyunsaturated fatty acids. *Biochim. Biophys. Acta*. 1992; 1126: 199–205.
 40. Sanders T.A., Filippou A., Berry S.E. et al. Palmitic acid in the sn-2 position of triacylglycerols acutely influences postprandial lipid metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94 (6): 1433–41.
 41. Lebkova N.P. Modern views on the intracellular mechanisms to ensure energy homeostasis in normal and pathological conditions. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskich nauk*. 2000; 9: 16–23 (in Russian).
 42. Wiggins D., Gibbons G.F. The lipolysis/esterification cycle of hepatic triacylglycerol. Its role in the secretion of very-low-density lipoproteins and its response to hormones and sulphonylureas. *Biochem. J.* 1992; 284: 457–62.
 43. Karupiah T., Sundram K. Effects of stereospecific positioning of fatty acids in triacylglycerol structures in native and randomized fats: a review of their nutritional implications. *Nutr. Metab.* 2007; 4: 16–37.
 44. Titov V.N. Synthesis of saturated monoenic, unsaturated fatty acids and polyene in the phylogeny, the evolutionary aspects of atherosclerosis. *Uspechi sovremennoy biologii*. 2012; 132 (2): 181–99.
 45. Bracco U. Effect of triglyceride structure on fat absorption. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 60: 1002–9.
 46. Lehner R., Kuksis A. Biosynthesis of triacylglycerols. *Prog. Lipid Res.* 1996; 35: 169–201.
 47. Berry S.E. Triacylglycerol structure and interesterification of palmitic and stearic acid-rich fats: an overview and implications for cardiovascular disease. *Nutr. Res. Rev.* 2009; 22 (1): 3–17.
 48. Hunter J.E. Studies on effects of dietary fatty acids as related to their position on triglycerides. *Lipids*. 2001; 36 (7): 655–68.
 49. Berry S.E., Miller G.J., Sanders T.A. The solid fat content of stearic acid-rich fats determines their postprandial effects. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85 (6): 1486–94.
 50. Tholstrup T., Hjerpsted J., Raff M. Palm olein increases plasma cholesterol moderately compared with olive oil in healthy individuals. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94 (6): 1426–32.
 51. Sek L., Porter C.J., Kaukonen A.M., Charman W.N. Evaluation of the in vitro digestion profiles of long and medium chain glycerides and the phase behaviour of their lipolytic products. *J. Pharm. Pharmacol.* 2002; 54 (1): 29–41.
 52. Titov V.N. Formation in the phylogeny of the biological function of locomotion and of insulin. Biological basis of the hormone. *Uspechi sovremennoy biologii*. 2012; 132 (1): 52–69 (in Russian).

Поступила 20.02.13

© В.В. Вельков, 2014

УДК 616.127-005.8-07:008

В.В. Вельков

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

ЗАО "ДИАКОН", 142292, г. Пушкино, Московская область

В кратком обзоре излагаются основные положения международных рекомендаций, касающихся новых диагностических критериев ИМ и алгоритмов высокочувствительного измерения циркулирующих концентраций кардиальных тропонинов. Особое внимание уделено методам серийного высокочувствительного измерения уровней тропонинов, позволяющих подтвердить или исключить ИМ в течение 1–3 ч после поступления пациента. Обсуждаются перспективы и проблемы, связанные с внедрением высокочувствительных тропонинов в рутинную практику лабораторной диагностики.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, высокочувствительный тропонин

V.V. Velkov

THE NEW INTERNATIONAL CRITERIA OF CARDIAC INFARCTION AND HIGHLY SENSITIVE TROPONINS:
NEW POSSIBILITIES AND NEW PROBLEMS

"Diakon", 142292 Pushkino, Moscow oblast, Russia

The article deals with short review of main provisions of international recommendations concerning new diagnostic criteria of cardiac infarction and algorithms of highly sensitive measurement of circulating concentrations of cardiac troponins. The particular attention is paid to methods of serial highly sensitive measurement of levels of troponins making it possible to confirm or to exclude cardiac infarction during 1–3 hours after admission of patient. The perspectives and problems related to implementation of highly sensitive troponins into common practice of laboratory diagnostic are discussed.

Keywords: acute coronary syndrome, cardiac infarction, highly sensitive troponin

Повышение эффективности кардиомаркеров и совершенствование диагностических критериев инфаркта миокарда
В 1979 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила стандартизованные диагностические критерии инфаркта миокарда (ИМ) [1]. Причинами этого были большое разнообразие клинических симптомов у пациентов, по-

ступающих с подозрением на острое коронарное событие (ОКС), и часто встречающиеся неоднозначные данные ЭКГ. Для решения этих проблем ВОЗ рекомендовала считать, что критериями установленного ИМ являются четко трактуемые аномальные изменения на ЭКГ и/или четкое "изменение сывороточного фермента". Критериями вероятного ИМ рекомендовалось считать наличие четких серийных изменений на ЭКГ, персистирующих более 24 ч "с или без" наличия четких изменений ферментов [1]. Конкретных указаний, касающихся "сывороточных ферментов" и их пограничных уровней не было. Выбор был предоставлен врачам. И, как правило, он касался измерения общей активности КК, активности КК

Для корреспонденции:

Вельков Василий Васильевич

Адрес: 142292, Пушкино, Московская обл., ул. Грузовая, 1а
E-mail: vvv@diakonlab.ru

МБ, а позже – ее массы. Ключевым моментом в дальнейшей эволюции критериев ИМ стала разработка тестов на кардиальные тропонины. Первые исследования показали, что повышенные циркулирующие уровни сTnT и сTnI действительно сильно связаны с повреждениями миокарда [2]. Более того, оказалось, что от 12 до 39% пациентов, поступивших с подозрением на ИМ, являлись “отрицательными по массе КК МБ”, но “положительными по тропонинам”. Метаанализ многочисленных проспективных исследований показал, что “КК МБ отрицательные” и одновременно “сTn положительные” пациенты имеют высокий риск неблагоприятных исходов даже в отсутствие повторных ишемических событий. Таким образом, стало очевидным, что повышенный уровень тропонина – это не только маркер ИМ, но и показатель риска будущих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [3]. Дальнейшие исследования показали, что на всем спектре тяжести ОКС даже слегка повышенные концентрации тропонинов связаны с повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [4], независимо от уровней КК МБ [5, 6].

В итоге к концу 1990-х годов международное сообщество кардиологов пришло к согласию, что любая степень миокардиального некроза, вызванная ишемией, должна обозначаться как ИМ. К этому времени накопились многочисленные данные, что именно тропонины – это наиболее чувствительные и специфические маркеры такого некроза. В 2000 г. группа европейских и американских экспертов (Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee) сформулировала первое всеобщее (universal) определение ИМ [6]. Согласно нему, термин ИМ должен применяться только при наличии очевидных доказательств миокардиального некроза, связанного с ишемией миокарда и выявляемого с помощью функциональной диагностики (ЭКГ, коронарографии и др.). При этом “индикатором миокардиального некроза являлись максимальные концентрации сTnT или сTnI, превышающие по крайней мере в течение первых 24 ч уровень тропонинов, характерный для 99-й перцентили нормальной популяции по крайней мере на одно его значение”. Иначе говоря – пограничный уровень сTn для ИМ – это двукратное значение концентрации уровня 99-й перцентили (≥ 99 -я перцентиль $\cdot 2$). В случае, если измерение тропонинов было недоступным, рекомендовалось определение КК-МБ (масса), причем диагностическим в отношении ИМ также считался уровень “ ≥ 99 -я перцентиль $\cdot 2$ ” [7]. Особо отметим, что в то время не было ни одного теста, чувствительность которого позволяла бы точно и надежно определять уровень тропонинов в нормальной популяции и устанавливать концентрации, характерные для 99-й перцентили.

Применение первого всеобщего определения ИМ значительно повысило статистiku их выявления и снизило статистiku неблагоприятных исходов

Недавно опубликованы результаты исследования [8] долгосрочных последствий (наблюдение 10 лет) диагностики ИМ с помощью трех различных критериев, включавших: 1) типичные симптомы и персистенцию элевации ST-сегмента или блокаду левой ножки пучка Гиса – “ИМ ST-критерий”; 2) повышение КК МБ и типичные симптомы ишемии – “КК МБ-критерий”; 3) повышение сTnI (≥ 99 -я перцентиль $\cdot 2$) и типичные симптомы ишемии – “сTnI-критерий”. Оказалось, что у пациентов, у которых ИМ был диагностирован только согласно критериям “ИМ ST” и “ИМ КК МБ”, значительное количество случаев ИМ осталось невыявленными, что привело к повышению их смертности. Напротив, диагностика с помощью тропонинов приводила к выявлению большего количества случаев ИМ и в итоге к снижению смертности.

В целом было показано, что критерии ИМ, согласно элевации ST-сегмента и повышению активности КК МБ, не выявляют значительного количества пациентов, имеющих в течение 10 лет высокий риск летальности. “В популяции с широким спектром ОКС первое универсальное определение

ИМ повышает количество диагнозов ИМ на 25% и является независимым предиктором смертности в течение 10 лет” [8].

Второе всеобщее определение ИМ. Этот документ был подготовлен в 2007 г. объединенной рабочей группой экспертов Европейского общества кардиологов, Американского колледжа кардиологии, Американской ассоциации сердца и Всемирной кардиологической федерации, которая предложила следующую классификацию различных типов ИМ [9] (рис. 1):

- ИМ тип 1. Спонтанный ИМ, связанный с ишемией вследствие первичного коронарного события (эрозия и/или разрушение, растрескивание или расслоение бляшки);

- ИМ тип 2. Вторичный ИМ, связанный с ишемией, вызванной недостатком кислорода, например, при коронарном спазме, коронарной эмболии, анемии, аритмии, гипер- или гипотензии;

- ИМ тип 3. Внезапная коронарная смерть (включая остановку сердца), часто с симптомами предполагаемой ишемии миокарда – ожидаемой новой элевацией ST и новой блокадой левой ножки пучка Гиса, выявлением свежего тромба коронарной артерии при ангиографии и/или аутопсии, а также смерть, наступившая до получения образцов крови или перед повышением концентрации маркеров;

- ИМ тип 4а. ИМ, ассоциированный с чрескожным коронарным вмешательством ЧКВ (ИМ-ЧКВ);

- ИМ тип 4б. ИМ, связанный с тромбозом стента, подтвержденным ангиографией или на аутопсии;

- ИМ тип 5. ИМ, ассоциированный с аортокоронарным шунтированием (АКШ-ИМ).

В качестве диагностического критерия ИМ типов 1 и 2 рекомендовалось:

- “повышение или снижение уровня кардиальных маркеров (предпочтительно тропонинов), по крайней мере, на одно значение, характерное для 99-й перцентили (“ ≥ 99 -я перцентиль” $\cdot 2$);

- одновременно с наличием по крайней мере одного из следующих признаков: 1) симптомов ишемии, 2) изменений ЭКГ, указывающих на вновь развившуюся ишемию, 3) появления патологического зубца Q, 4) дополнительной гибели миокарда или регионарного нарушения подвижности сердечной стенки, доказанных путем визуализации (имиджинга).

Также второе всеобщее определение ИМ устанавливало, что диагностическими уровнями тропонинов являются:

- для ИМ-ЧКВ (тип 4а) – трехкратное превышение уровня 99-й перцентили (“ ≥ 99 -я перцентиль $\cdot 3$ ”);

- для ИМ-АКШ – пятикратное (“ ≥ 99 -я перцентиль $\cdot 5$ ”).

Важным нововведением в документе 2007 г. было необходимое условие повышения или снижения уровней кардиомаркеров (предпочтительно тропонинов) [9].

Весьма показательными оказались результаты применения критериев второго всеобщего определения ИМ к диагностике, ИМ-ЧКВ. Как указывалось, согласно второму определению ИМ-ЧКВ диагностировался как повышение тропонина “ ≥ 99 -я перцентиль $\cdot 3$ ”. Метаанализ 15 исследований, включавших 7578 пациентов, перенесших ЧКВ, показал, что у 28,7% из них было послеоперационное повышение тропонина, при этом ИМ-ЧКВ был диагностирован у 14,5% больных. Чем сильнее был повышен тропонин, тем выше был риск неблагоприятных исходов в течение 18 мес (повторная реваскуляризация, АКШ, повторный ИМ, смерть). Авторы сделали вывод: “измерение тропонинов после ЧКВ должно быть обязательным” [10].

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

Высокочувствительные тропонины: новые возможности. Именно высокочувствительные тропонины реши-



Рис. 1. Типы ИМ и их патофизиологические характеристики [9].

ли “проблему 99-й перцентили”, но, как это обычно бывает, создали новые и совершенно неожиданные проблемы. “Тропонин-отрицательных” не стало: оказалось, что средние нормальные уровни hscTn составляют 2–5 нг/л, а уровни 99-й перцентили – 14–20 нг/л (в зависимости от конкретного hscTn-теста). Точность при этом также высокая, коэффициент вариации (КВ) < 10%; см. обзоры [11–14].

Полагается, что в норме причины выхода тропонинов в кровоток могут быть таковыми [15, 16].

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

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

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

4). Высвобождение продуктов протеолитической деградации тропонинов из миоцитов. Предполагается, что такой процесс может происходить без гибели миоцитов и нарушения целостности клеточных мембран. В результате протеолиза образуются мелкие фрагменты тропонинов, которые проходят через неповрежденные клеточные мембраны.

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

6). Образование и высвобождение мембранных везикул. Подобный механизм обнаружен при ишемии у клеток печени, когда большие молекулы могут выходить из внутриклеточного пространства во внеклеточное без некроза гепатоцитов [15, 16]. Особо отметим, что выход тропонинов наблюдается при интенсивных физических нагрузках, после

марафонских забегов и при стресс-тестах. Повышенные после марафонского забега тропонины приходят в норму через 72 ч [11, 17].

Как тропонины выходят в кровоток при ОКС?

Тропонины в миоцитах содержатся в двух пулах: в структурном, когда находятся в миофибриллах, и цитозольном – в свободном от миофибрилл состоянии и в комплексе с другими тропонинами. Именно цитозольный пул и выходит в кровоток при раннем развитии поврежденной миокарда. hscTn-тесты фиксируют именно этот ранний выход цитозольных тропонинов в кровоток и отражают динамику этого процесса. Относительно длительный выход тропонинов из разрушенных миофибрилл связан с более серьезными повреждениями миокарда. “Постулировано, что выход тропонинов из структурного пула – это синоним клеточной смерти, а выход тропонинов из цитозольного пула может быть связан как с обратимыми, так и с необратимыми повреждениями” [15]. Многочисленные исследования показывают, что при ОИМ сTnI циркулирует: а) как свободный сTnI, б) как бинарный комплекс сTnI-cTnC и в) как тройной комплекс сTnI-cTnC-cTnT. Более того, в крови присутствуют продукты N-терминальной деградации сTnI, а также фосфорилированные и окисленные производные как свободного сTnI, так и его двойных и тройных комплексов. При этом у разных пациентов соотношение концентраций всех этих форм сTnI и его комплексов индивидуальное. И похоже, при развитии ОИМ соотношение концентраций этих форм может меняться [18–21]. Все это связано с трудностью стандартизации hscTn-тестов. Высококочувствительное определение тропонинов базируется на моноклональных антителах, узнающих различные эпитопы сTn. Таких эпитопов может быть много. Более того, у разных пациентов они могут разными, а у одного и того же пациента соотношение этих эпитопов может меняться в течение развития ОКС и не исключено, что может быть различным при повторных ОКС. Кроме того, могут быть эпитопы, антигенная эффективность которых зависит от гепарина, наличия гетерофильных антител, связывания аутоантител [22–24].

Такая эпигенная вариабельность и динамичность гетерогенной популяции циркулирующих тропонинов приводит к тому, что различные производители тропониновых тестов, чтобы улучшить их чувствительность, включают в тест все большее количество различных антител. В итоге тесты различных производителей имеют: а) разные показатели чувствительности, б) разные значения 99-й перцентили, в) разные значения диагностических уровней. Некоторые hscTn-тесты показывают, что нормальные уровни тропонина у мужчин и женщины разные, другие такой разницы “не видят”. Предполагается, что “для диабетиков и пожилых лиц должны быть отдельные пограничные уровни hscTn-тестов и, более того, различные для тестов разных производителей” [23, 24]. В целом “все эти данные показывают, что сравнение абсолютных концентраций тропонинов, полученных с помощью тестов разных производителей, невозможно” [24]. Кроме причин, приведенных выше (гетерогенность и непостоянство популяции изоформ cTnI и их комплексов), приводятся данные и о том, что даже в тех случаях, когда производитель применяет тесты с идентичными антителами, но на разных платформах, то результаты измерений могут не совпадать [24].

Высокочувствительные cTn-тесты классифицируются по степени их чувствительности, т. е. по проценту лиц нормальной популяции, у которых определяется концентрация cTn ниже верхнего нормального уровня (99-я перцентиль). Лучшие, высокочувствительные cTn-тесты обнаруживают тропонин у < 50% здоровых лиц. Первое поколение hscTn-тестов – у 50–75%; второе поколение hscTn-тестов – у 75–95%. Третье поколение hscTn-тестов – у 95% “здоровых” лиц [25].

Клиническая ценность hscTn-тестов. Многочисленные исследования [11–14] показали:

1) что нормальные уровни кардиальных тропонинов, определяемые большинством hscTn-тестов, составляют 2–7 нг/л (0,002–0,007 нг/мл);

2) уровень, соответствующий 99-й перцентили (верхний референтный предел), является специфическим для различных диагностических наборов разных производителей; (так, 99-я перцентиль теста hscTnI Singulex Erenna – 8,0 нг/л; теста hscTnI Abbott ARCHITECT – 12 нг/л; теста hscTnT Roche – 14 нг/л; теста hscTnI PATHFAST Mitsubichi – 20 нг/л; теста hsTnI ADVIA Centaur Siemens – 40 нг/л) [11];

3) уровни hscTn должны интерпретироваться как количественные переменные, терминов “тропонин-отрицательный” и “тропонин-положительный” следует избегать;

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

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

6) при стабильных заболеваниях коронарных артерий повышенные уровни hscTn связаны с риском кардиоваскулярной смерти и сердечной недостаточности, но не с риском ИМ;

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

8) динамика циркулирующих уровней hscTn (повышение, постоянство, снижение) дифференцирует острый некроз кардиомиоцитов от их хронического повреждения;

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

10) повышенные уровни hscTn могут быть связаны и с ишемическими причинами, которые следует устанавливать;

11) вне зависимости от того, вызвано ли повышение hscTn ишемическими или другими причинами, во всех случаях повышенный hscTn – предиктор неблагоприятных исходов, включающих: повторные ОКС, фатальные и нефатальные ИМ и смерть от всех причин [11–14].

Специальные проспективные исследования показали, что в общей популяции до 2% здоровых лиц имеют значения hscTn > 99-й перцентили. Впоследствии у таких лиц обнаруживались стабильные заболевания коронарных артерий, сердечная и почечная недостаточность, гипертрофия левого желудочка либо комбинации этих патологий, в целом не связанных с ишемическим высвобождением тропонинов из миокарда [26–29].

В итоге были сделаны следующие обобщения:

– небольшое повышение hscTn > 99-й перцентили характерно для пациентов со структурной патологией миокарда, включающей стабильные заболевания коронарных артерий [30];

– при стабильной сердечной недостаточности медиана концентрации hscTnT составляет 12 нг/л, что очень близко к значению 99-й перцентили – 14 нг/л (тест hscTnT Roche) [31];

– при подозреваемой стабильной стенокардии уровень hscTn выше 99-й перцентили обнаруживается у 37% пациентов с бляшками в коронарных артериях [30,32];

– высокочувствительные тропонины могут быть повышены как у нормотензивных [33], так и у гипертензивных пациентов с острой эмболией легочной артерии [34]. И главное, любые повышения hscTn независимо от их причины все равно являются предикторами неблагоприятных исходов [11–14].

Таким образом, еще раз стало ясным: плата за высокую чувствительность – снижение специфичности, повышение hscTn может быть связано и со структурными повреждениями миокарда, вызванными большим количеством различных неишемических причин.

Ключ к повышению специфичности hscTn – серийные измерения при наличии симптомов, указывающих на ОКС (сердечная боль). Если повышенный при первом измерении уровень hscTn вызван стабильными заболеваниями коронарных артерий, хронической сердечной недостаточностью; нестабильной стенокардией и другими не ишемическими причинами, то при серийных измерениях уровни hscTn повышаться не должны. При серийных измерениях повышение уровня hscTn (> 99-й перцентили) указывает на ИМ Б ST [11–14]. Самое принципиальное: для диагностики ИМ с помощью высокочувствительных тропонинов следует принимать во внимание не только их “одноразовые” повышенные абсолютные значения их концентрации, но и динамику их изменения (дельту) [35, 36].

Как указывалось, “обычные” тропонины выявляют большее количество случаев ИМ, чем КК МБ. Крайне существенно, что высокочувствительные тесты выявляют еще большее количество случаев ИМ Б ST, чем “обычные” cTn-тесты. В итоге значительное количество пациентов, у которых на основании “обычных” cTn-тестов диагностировалась нестабильная стенокардия, с помощью высокочувствительных тестов были отнесены к группе с ИМ Б ST. При этом диагностика была более ранней – в течение первых 3–6 ч, что при применении адекватных лечебных мероприятий давало значительное уменьшение числа неблагоприятных исходов по сравнению с таковыми при диагностике с помощью обычных тропонинов [35, 36].

Рассмотрим в связи с этим результаты двух проспективных исследований, направленных на выяснение клинических последствий внедрения в практику hscTn-тестов. В первой фазе исследования [37] наблюдали 1038 пациентов, поступивших с признаками ОКС. Измеряли hscTnI (тест Abbott Architect, 99-я перцентиль – 0,012 нг/мл, КВ 20,8%). Пграничным 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 пациента с признаками ОКС) пограничный уровень для ИМ снизили в 4 раза – до 0,05 нг/мл, КВ 7,2%. В течение одного года фиксировались неблагоприятные исходы: повторные ИМ и сердечно-сосудистая смерть. Показано, что снижение пограничного уровня сTnI в 4 раза повысило количество выявленных ИМ на 29% и привело к снижению количества повторных ИМ в 2,6 раза и смертности в 1,9 раза (наблюдение 1 год) [37]. В следующем 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-я перцентиль) до 0,049 нг/мл (ниже уровня, считавшегося пограничным для ИМ). Пациенты с уровнями < 0,050 и > 0,012 нг/мл считались не имеющими ИМ со всеми вытекающими последствиями. Показано, что “снижение диагностического уровня до 99-й перцентили повышает количество выявленных пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов и увеличивает количество диагностируемых ИМ на 47%” [38].

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

Третье всеобщее определение ИМ: высокочувствительные тропонины в динамике. Этот документ разработан Европейским обществом кардиологии, Американским колледжем кардиологии, Американской ассоциацией сердца и Всемирной федерацией сердца [39]. Принципиально, что текущее всеобщее определение ИМ направлено не столько на установление конкретных пограничных уровней тропонинов для диагностики ИМ, сколько на наиболее раннее выявление повреждений миокарда при симптомах ишемии [39].

Третье всеобщее определение ИМ [39] устанавливает, что:

- предпочтительными маркерами для диагностики ИМ являются сTnT или сTnI;
- значения концентраций сTn должны выражаться в нг/л или пг/мл;
- повышенная концентрация сTn – это уровень, превышающий таковой для 99-й перцентили (только hscTn-тесты способны определять в здоровой популяции уровни тропонинов для 99-й перцентили);
- конкретные значения концентрации тропонина, характерные для 99-й перцентили, установленные производителем, включая таковые для многих высокочувствительных тестов, могут быть найдены в инструкциях к тестам или в недавних публикациях;
- повышение или снижение концентрации тропонинов по отношению к уровню 99-й перцентили существенно для диагноза ОИМ;
- дискриминирующее значение 99-й перцентили, необходимое для принятия решения о постановке или исключения диагноза ИМ, должно быть определено в каждой лаборатории для каждого специфического теста (с соответствующим контролем качества);
- количественные критерии повышения сTn зависят от конкретного теста и могут быть установлены на основании профиля точности каждого индивидуального теста, включая hscTn-тесты;
- оптимальное значение КВ при 99-й перцентили 10%;
- использование тестов, не имеющих при 99-й перцентили КВ \leq 10%, делает определение значимых изменений уровней тропонинов более трудным, но не приводит к ложноположительным результатам;
- тесты с КВ > 20% при 99-й перцентили использоваться не должны [39].

В случаях, когда измерение сTn недоступно, рекоменду-

ется измерение КК МБ (масса). Другие кардиомаркеры (активность общей КК, активность КК МБ, АЛТ, АСТ и др.) для диагностики ИМ применяться не должны и имеют в настоящее время только историческое значение [39]. (Миоглобин в новом определении ИМ не упоминается. – Примеч. авт.)

Главное в диагностике ИМ типов 1 и 2 – “выявление повышения и/или снижения концентрации кардиомаркера (предпочтительно кардиального тропонина (сTn)), по крайней мере на одно значение 99-й перцентили, соответствующее верхней границе референтного уровня”, т. е. “ \geq 99-я перцентиль \cdot 2”, как и во втором определении.

Дополнительно должен иметь место по крайней мере один из пяти подтверждающих признаков ИМ: 1) симптомы ишемии; 2) новое (или предположительно новое) значительное изменение сегмента ST и зубца T или блокада левой ножки пучка Гиса; 3) появление патологического зубца Q; 4) дополнительная гибель миокарда или регионарное нарушение подвижности миокарда, доказанные путем визуализации (имиджинга); 5) обнаружение внутрикоронарного тромба при ангиографии или на аутопсии (это новый по сравнению с предыдущим определением ИМ признак) [39].

“В высшей степени важно не только отличить ИМ типа 1 от ИМ типа 2, но и установить причины, связанные с неischemическими повышениями тропонинов, которые могут иметь как кардиальную, так и системную этиологию” [40]. “ИМ не является синонимом ОКС (под ОКС следует понимать последствия разрыва бляшки и тромбоза). Таким образом, ишемия, вызванная стабильными повреждениями миокарда или повышенной потребностью в кислороде, хотя и может быть причиной ИМ типа 2, но не считается вызванной ОКС”. “Повышенный тропонин не является признаком ИМ, скорее, это чувствительный и специфичный показатель миокардиального некроза, неспецифический по отношению к этиологии такого некроза [40] (рис. 2).

“Всем практикующим врачам для выработки решения о начале соответствующей терапии или интервенционистского вмешательства важно полностью понимать причину и значение повышенного уровня тропонина у данного конкретного пациента” [40]. Хотя дельта и позволяет дифференцировать ОИМ от повышения hscTn, вызванного неострыми коронарными причинами, она не отличает ИМ типа 1 от ИМ типа 2. С повышением чувствительности hscTn-тестов, как оказалось, выросло и количество диагностируемых ИМ типа 2 [41]. Еще раз подчеркнем, что их дифференциальная диагностика остается весьма серьезной и актуальной задачей. ИМ типа 1 обычно вызывается разрывом бляшки и мероприятием, применяемые в таких случаях, – агрессивная антикоагуляционная терапия и реваскуляризация. Причины ИМ типа 2 – ишемия, вызываемая нарушением баланса потребности в кислороде и его снабжения, причинами которого могут быть тахикардия, гипо- или гипертензия и др. В этих случаях проводятся мероприятия, адекватные патофизиологии. ИМ типа 2 обычно имеет место у критически больных пациентов или у пациентов, перенесших кардиальные или некардиальные хирургические вмешательства. В данный момент для дискриминации между ИМ типа 1 и 2 рекомендуется клиническое обследование [40].

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

- у пациентов с нормальным исходным уровнем сTn – при превышении уровня 99-й перцентили в течение 48 ч после процедуры в 5 раз (> 99-я перцентиль \cdot 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:
 - симптомы миокардиальной ишемии;
 - вновь появившиеся признаки ишемии на ЭКГ;
 - осложнения, связанные с чрескожной процедурой (по результатам ангиографии);

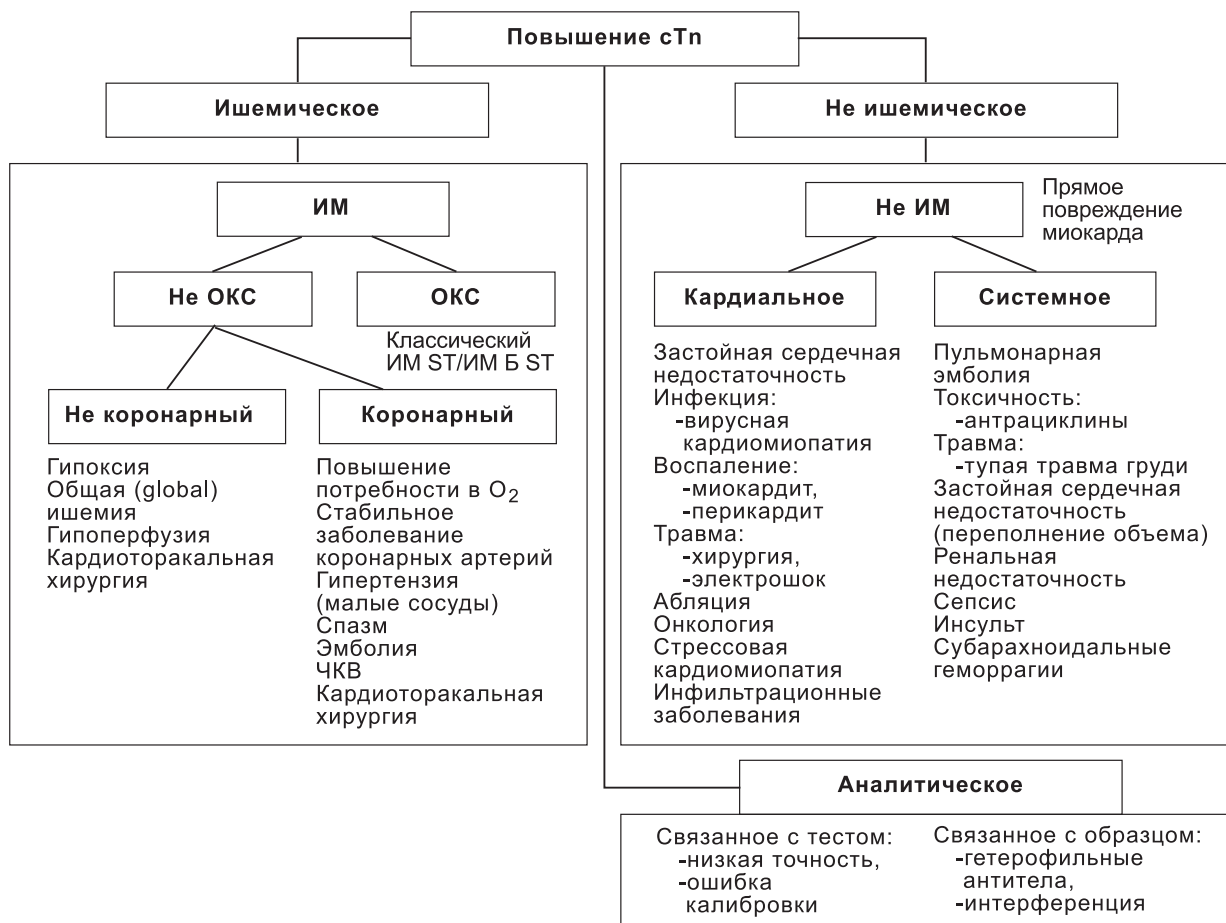


Рис. 2. Патофизиологические механизмы, связанные с ишемическими и неишемическими повышениями тропонинов [40].

– гибель дополнительной части миокарда или регионарное нарушение подвижности миокарда, доказанное путем визуализации (имиджинга) [39].

Отметим, что для определения риска развития ИМ-ЧКВ наиболее прогностическими считаются предоперационные уровни тропонинов [40].

Таким образом, повышенные предоперационные уровни тропонина могут быть прогностическими для исходов ЧКВ, а послеоперационные (>99-я перцентиль · 5) – диагностическими для ИМ-ЧКВ.

ИМ, связанный с тромбозом стента (тип 4b), диагностируется с помощью коронарной ангиографии или на аутопсии при наличии миокардиальной ишемии и при по крайней мере двукратном превышении 99-й перцентили уровня сТп (> 99-я перцентиль · 2”).

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

– при наличии $\geq 50\%$ стенозов при коронарной ангиографии,

– либо как комплексное поражение, ассоциированное с ростом и/или падением уровня сТп > 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 сТп диагностируется при повышении в течение 48 ч после операции уровня сТп, превышающего 99-ю перцентиль в 10 раз (> 99-я перцентиль · 10) при одновременном наличии по крайней мере одного из дополнительных критериев, включающих:

– появление патологического зубца Q или блокаду левой ножки пучка Гиса,

– ангиографически подтвержденную окклюзию нового шунта или исходной коронарной артерии,

– гибель участка миокарда или регионарное нарушение подвижности миокарда, доказанное путем визуализации (имиджинга) [39].

В целом в третьем всеобщем определении ИМ по сравнению со вторым для ИМ-ЧКВ пограничный уровень тропонина (теперь уже высокочувствительного) повышен в 1,6 раза, а для диагностики ИМ-АКШ – в 2 раза [7, 39].

Третье всеобщее определение ИМ вводит два новых типа ИМ.

Реинфаркт – это ОИМ, развившийся в течение 28 дней после первого или повторного эпизода ИМ. У таких пациентов можно не определять КК-МВ, но рекомендуется серийное измерение hscTn, при этом повышение его уровня $\geq 20\%$ подтверждает развитие реинфаркта [45].

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 уровня тропонина, повторное – через 3–6 ч. Если исходный уровень тропонина 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 уровень тропонина повышен, дальнейшее его повышение на 20% подтверждает диагноз ИМ [39].

Алгоритмы серийных высокочувствительных измерений уровней тропонинов. Конкретные рекомендации, касающихся

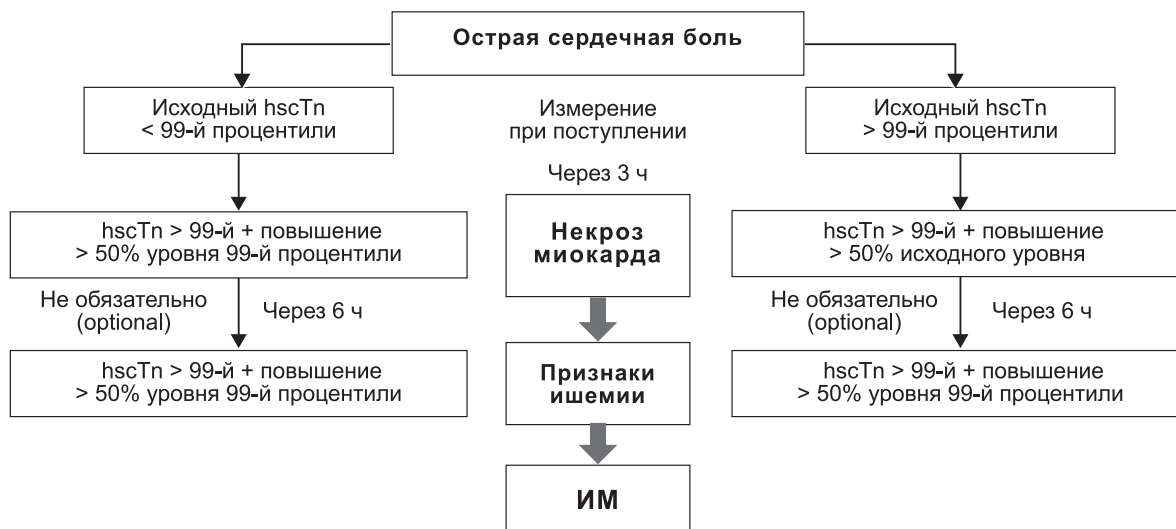


Рис. 3. Алгоритм серийных измерений hscTn [36]. Объяснения в тексте.

ся алгоритма серийных измерений hscTn третье всеобщее определение ИМ не дает. Однако группа экспертов, принимавших участие в его подготовке, в отдельной статье рекомендует оценку динамики значений Tn при поступлении, через 3 ч и в случае неясной картины по решению врача через 6 ч (рис. 3) [36].

Особо подчеркнем, что в данном алгоритме диагностическим для ИМ считается не превышение уровня тропонина, соответствующего 99-й процентиля, в 2 раза ($> 99\text{-я процентиля} \cdot 2$), как это рекомендует третье всеобщее определение ИМ [39], а относительные значения дельты через 3 ч после поступления. Если исходный уровень сTn был $< 99\text{-й процентиля}$ диагностической для ИМ считается дельта $> 50\%$, а исходный уровень сTn был $> 99\text{-й процентиля}$ диагностической считается дельта $> 20\%$ [36].

Отметим, что производители hscTn-тестов также рекомендуют диагностическими для ИМ считать не удвоенные значения 99-й процентиля, а значения дельты. При этом диагностические значения дельты разные в зависимости от того, превышали или нет исходные значения 99-ю процентиля.

В целом при поступлении с признаками ОКС серийные высокочувствительные измерения тропонина следует проводить вне зависимости от того, какими были исходные значения тропонина, – выше или ниже 99-й процентиля.

Особо подчеркнем, что если при поступлении с признаками ОКС первое измерение даст результат ниже пограничного ($> 99\text{-процентиль} \cdot 2$), серийные измерения следует проводить 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.

Можно ли провести серийные измерения за более короткий период? Недавние публикации свидетельствуют: похоже, что да. Показано, что пациенты с ОИМ могут быть выявлены в течение 3 ч после поступления и при этом почти со 100% чувствительностью и со 100% отрицательным предиктивным значением [42–44]. Недавно разработанные алгоритмы серийных измерений позволяют с высокой надежностью подтвердить или исключить ИМ в течение 2 ч [45], 90 мин [46] и 1 ч [47].

Когда следует назначать высокочувствительное измерение тропонина?

Поскольку повышенный тропонин не является строго специфическим для ИМ, его измерение следует проводить только при наличии клинических указаний на подозреваемый ИМ.

Наивысший приоритет имеет назначение высокочувствительного измерения для диагностики ИМ при симптомах, указывающих на ишемию, и при недиагностической картине ЭКГ [40].

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

Тропонин также рекомендуется измерять для диагностики ИМ у пациентов с хроническими болезнями почек (ХБП), имеющих симптомы ИМ (независимо от тяжести ренальных нарушений) [40].

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

- измерения уровня тропонина для прогнозирования состояния пациентов, имеющих ХБП,
- измерения уровня тропонина у пациентов, находящихся на химиотерапии и уже имеющих повреждения миокарда, вызванные фармпрепаратами [40].

Измерение hscTn при сердечной недостаточности

Метаанализ 16 исследований показал, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) повышенные тропонины связаны с повышенным риском смертности, составляющим 2,85, и с повышенным риском главных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, составляющим 2,38 [48].

Согласно международным рекомендациям, при начальном обследовании пациентов с подозреваемой или доказанной сердечной недостаточностью (СН) следует исключить наличие ИМ [49].

В общем, согласно таким рекомендациям [39, 40, 50], при СН измерения hscTn имеют следующие клинические значения:

При ХСН:

- у пациентов с ХСН и с сохраненной или несохраненной фракцией выброса повышенные тропонины ($> 99\text{-й процентиля}$) имеют прогностическое значение для оценки риска госпитализации или смерти;
- при ХСН причины повышения сTn $> 99\text{-й процентиля}$ могут быть разными и вызванными как коронарными, так и некоронарными механизмами;
- хотя повышенные тропонины имеют при ХСН прогностическое значение, они не являются маркерами дифферен-

цирующими ишемическую или неишемическую этиологию СН [50].

При острой сердечной недостаточности (ОСН):

– при поступлении пациентов с признаками ОСН тропонин должен быть срочно измерен для быстрого подтверждения или исключения ИМ типа I;

– повышенные при ОСН тропонины всегда должны интерпретироваться с большим подозрением на ИМ типа I, особенно в контексте наличия: а) повышения или снижения этого маркера, б) типичных симптомов ишемии при неинвазивном тестировании или при в) очевидной новой утрате функции миокарда;

– текущее всеобщее определение ИМ предусматривает, что только повышенные при ОСН уровни тропонинов без дополнительного наличия особо оговариваемых дополнительных признаков ИМ недостаточны для выявления ИМ, или типа ИМ;

– при ОСН тропонин, превышающий уровень 99-й перцентили, связан с высокой вероятностью неблагоприятного исхода, более высокие концентрации тропонина связаны с более неблагоприятными исходами;

– у госпитализированных пациентов в острых случаях уровни сTn могут повышаться и при лечении снижаться [40, 50].

В целом при СН повышение уровня тропонина следует рассматривать как независимый предиктор неблагоприятных исходов как при ХСН, так и при ОСН, вне зависимости от механизма повышения этого маркера. Повышенные уровни тропонина при СН не являются “ложноположительными”. Более того, если при СН и при серийных измерениях уровни тропонина повышаются, это должно рассматриваться как основание для серьезного подозрения на развивающийся ИМ [50].

Повышенные тропонины при ренальной патологии. Полагается, что у пациентов со сниженными ренальными функциями (от умеренного снижения до диализа и терминальных стадий) повышение тропонина не связано со снижением ренального клиренса [51, 52], но связано с риском неблагоприятных исходов [53]. В обнародованных в 2013 г. рекомендациях по диагностике и терапии заболеваний почек, полагается, что повышенные при ХБП уровни тропонинов в большей степени вызваны СН (повышением массы левого желудочка, дисфункцией левого желудочка, повышенными уровнями NT-проBNP), нежели атеросклерозом или ишемией [54].

Согласно рекомендациям Национальной академии клинической биохимии США у пациентов с ХБП (независимо от ее тяжести) измерение уровня тропонина следует проводить при наличии ишемических симптомов на ЭКГ [55].

При поступлении пациентов с терминальными стадиями болезней почек (ТСБП) рекомендуется для диагностики ОИМ концентрацию сTn измерять через 6–9 ч после поступления, при этом диагностическим полагать повышение сTn $\geq 20\%$. Измерение хронически повышенных уровней тропонинов при ТСБП может быть полезным для стратификации риска неблагоприятных исходов; при острых клинических изменениях эти уровни могут служить исходными для отслеживания динамики тропонинов [40].

В целом любое повышение уровней тропонинов связано с прогнозом неблагоприятных исходов, вне зависимости от причины этого [39, 40].

Внедрение высокочувствительных тропонинов в практику: проблемы и перспективы

Что касается перспектив – они очевидны: это раннее выявление ИМ, значительная реклассификация диагноза нестабильной стенокардии в диагноз ИМ Б ST. При проведении адекватных мероприятий все это должно привести к существенному снижению неблагоприятных исходов.

Проблемы, связанные с широким внедрением hscTn-тестов, могут быть следующими.

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

– различные механизмы выхода в кровоток нанокочувствительных тропонинов и их клиническое значение;

– алгоритмы их серийных измерений и интерпретации.

Особое внимание при этом должно быть уделено тому, что:

– из-за отсутствия стандартизации высокочувствительных тестов hscTn диагностические наборы разных производителей имеют различные нормальные и диагностические уровни, поэтому сравнение результатов, полученных с помощью тестов разных производителей, в данное время невозможно;

– существует большое количество причин, связанных с повышением hscTn, но не связанных с ИМ, однако эти причины следует устанавливать, так как любое повышение hscTn независимо от его этиологии связано с риском неблагоприятных исходов.

2. Организационные проблемы. В настоящее время в США проводится подготовка к широкому применению hscTn [41]. В качестве главной причины этих мероприятий указывается, что потенциально они позволяют постановку или исключение диагноза ИМ в течение 1 ч после поступления пациента, что в принципе должно сильно сократить время, необходимое для начала мероприятий, снизить время пребывания пациентов в отделениях неотложной терапии и экономические затраты с этим связанные. Однако подчеркивается, что “в рамках нормальных рабочих условий отделений неотложной терапии такая скорость измерений не гарантирует того, что врач будет способен сразу получить и интерпретировать их результаты”. Вывод: для внедрения в практику hscTn-тестов “во многих центрах будет необходима значительная перестройка (substantial reconfiguration)” работы отделений, в которые поступают пациенты с подозрением на ИМ [56]. Отметим также, что определение высокочувствительных тропонинов наиболее эффективно при раннем поступлении пациентов и быстром проведении необходимых мероприятий после постановки диагноза.

3. Экономические и социальные проблемы. Вот, что по этому поводу пишут английские исследователи: “применение в качестве диагностического уровня hscTn значения 99-й перцентили потенциально может привести к повышению количества пациентов с диагностированным ИМ на 47%. Это в свою очередь может привести к большим последствиям для ресурсов системы здравоохранения, к пересмотру задач здравоохранения, может создать проблемы для государственной статистики и для политики наших пациентов по отношению к системе медицинского страхования. Если подобное повышение диагнозов произойдет по всей Англии, можно ожидать, что количество пациентов с ОИМ увеличится на 47 000 в год. Снижение диагностического уровня повысит количество стационарных пациентов, назначенных на коронарную ангиографию, на 42%, повысит вторичную профилактику статинами на 8%, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на 12%, клопидогрелем на 30%” [38].

Итак, в лабораторной диагностике сердечно-сосудистых заболеваний наступил новый этап, связанный с разработкой высокочувствительных измерений нанокочувствительных тропонинов. Внедрение высоких технологий в практику потребует высокого мастерства как от врачей-лаборантов, так и в особенности от кардиологов и кардиохирургов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation*. 1979; 59: 607–9.
2. Babuin L., Jaffe A.S. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *Can. Med. Assoc. J.* 2005; 173: 1191–202.
3. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K et al. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 478–85.

4. Rao S.V., Ohman E.M., Granger C.B. et al. Prognostic value of isolated troponin elevation across the spectrum of chest pain syndromes. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 936–40.
5. Newby L.K., Roe M.T., Chen A.Y. et al. Frequency and clinical implications of discordant creatine kinase-MB and troponin measurements in acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 312–8.
6. Ottani F., Galvani M., Nicolini F.A. et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am. Heart J.* 2000; 140: 917–27.
7. Alpert J.S., Thygesen K., Antman E. et al. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 959–69.
8. Costa F.M., Ferreira J., Aguiar C. et al. Impact of ESC/ACCF/AHA/WHF universal definition of myocardial infarction on mortality at 10 years. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (20): 2544–50.
9. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 2173–95.
10. 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. *Quart. J. Med.* 2009; 102: 369–78.
11. Вельков В.В. Революция в кардиологии; высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: “тропонин-отрицательных больше нет”. Клинико-лабораторный консилиум. 2011; 4: 24–43.
12. Вельков В.В. Высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: тест, который спасает жизни. Клинико-лабораторный консилиум. 2012; 1: 47–52.
13. Jaffe A.S. Troponin – past, present, and future. *Curr. Probl. Cardiol.* 2012; 37 (6): 209–28.
14. Lippi G., Montagnana M., Aloe R., Cervellin G. High sensitive troponin immunoassays: navigating between the scylla and charybdis. *Adv. Clin. Chem.* 2012; 58: 1–29.
15. Jaffe A.S., Wu A.H.B. Troponin Release—Reversible or Irreversible Injury? Should We Care? *Clin. Chem.* 2012; 58: 1148–50.
16. Hickman P.E., Potter J.M., Aroney C.H. et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin. Chim. Acta.* 2010; 411: 318–23.
17. Scherr J., Braun S., Schuster T.B. et al. 72-h kinetics of high-sensitivity troponin T and inflammatory markers after marathon. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2011; 43: 1819–27.
18. 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. *Clin. Chem.* 1997; 43: 1379–85.
19. 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; 102 (11): 1221–6.
20. McDonough J.L., Van Eyk J.E. Developing the next generation of cardiac markers: disease-induced modifications of troponin I. *Prog Cardiovasc Dis.* 2004; 47 (3): 207–16.
21. Gaze D.C., Collinson P.O. Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance. *Ann. Clin. Biochem.* 2008; 45 (4): 349–55.
22. Stiegler H., Fischer Y., Vazquez-Jimenez J.F. et al. Lower cardiac troponin T and I results in heparin-plasma than in serum. *Clin. Chem.* 2000; 46: 1338–44.
23. Kim W.J., Laterza O.F., Hock K.G. et al. Performance of a revised cardiac troponin method that minimizes interferences from heterophilic antibodies. *Clin. Chem.* 2002; 48: 1028–34.
24. Eriksson S., Halenius H., Pulkki K. et al. Negative interference in cardiac troponin I immunoassays by circulating troponin autoantibodies. *Clin. Chem.* 2005; 51: 839–47.
25. Katus H.A., Giannitsis E., Jaffe A.S. Interpreting Changes in Troponin—Clinical Judgment Is Essential *Clin. Chem.* 2012, 58 (1): 39–44.
26. Apple F.S. Standardization of Cardiac Troponin I Assays Will Not Occur in My Lifetime. *Clin. Chem.* 2012, 58 (1): 169–71.
27. Apple F.S. A new season for cardiac troponin assays: it’s time to keep a scorecard. *Clin. Chem.* 2009; 55: 1303–6.
26. de Lemos J.A., Drazner M.H., Omland T. et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA.* 2010; 304: 2503–12.
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; 304: 2494–2502.
28. Saunders J.T., Mambi V., de Lemos J.A. et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary artery disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation.* 2011; 123: 1367–76.
29. White H.D. Pathobiology of troponin elevations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 2406–8.
30. Korosoglou G., Lehrke S., Mueller D. et al. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque. *Heart.* 2011; 97: 823–31.
31. Latini R., Masson S., Anand I.S. et al. Investigators. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation.* 2007; 116: 1242–9.
32. Ndrepepa G., Braun S., Mehilli J. et al. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. *Am. Heart J.* 2011; 161: 68–75.
33. Sabatine M.S., Morrow D.A., de Lemos J.A. et al. Evaluation of multiple biomarkers of cardiovascular stress for risk prediction and guiding medical therapy in patients with stable coronary disease. *Circulation.* 2012; 125 (12): 233–40.
34. 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.* 2010; 119: 207–13.
35. Keller T., Zeller T., Ojeda F. et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA.* 2011; 306: 2684–93.
36. Thygesen K., Mair J., Giannitsis E. et al. How to Use High-Sensitivity Cardiac Troponins in Acute Cardiac Care. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (18): 2252–7.
37. 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; 305 (12): 1210–6.
38. 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. *Br. Med. J.* 2012; 344: e1533.
39. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation.* 2012; 126 (16): 2020–35.
40. 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; 60 (23): 2427–63.
41. Korley F.K., Jaffe A.S. Preparing the United States for High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61 (17): 1753–8.
42. 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.* 2010; 119: 207–13.
43. Reiter M., Twerenbold R., Reichlin T. et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1379–89.
44. Mueller M., Biener M., Vafaei M. et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clin. Chem.* 2012; 58: 209–18.
45. Reichlin T., Irfan A., Twerenbold R., Reiter M. et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation.* 2011; 124: 136–45.
46. Schreiber D.H., Agbo C., Wu A.H. Short-term (90 min) diagnostic performance for acute non-ST segment elevation myocardial infarction and 30-day prognostic evaluation of a novel third-generation high sensitivity troponin I assay. *Clin. Biochem.* 2012; 45 (16–17): 1295–301.

47. Reichlin T, Schindler C, Drexler B. et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. Arch. Intern. Med. 2012; 172 (16): 1211–8.
48. Nagarajan V, Hernandez A.V., Tang W.H. Prognostic value of cardiac troponin in chronic stable heart failure: a systematic review. Heart. 2012; 98 (24): 1778–86.
49. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation. 2009; 119: e391–479.
50. 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; 33 (18): 2265–71.
51. Kanderian A.S., Francis G.S. Cardiac troponins and chronic kidney disease. Kidney Int. 2006; 69: 1112–4.
52. Wang A.Y., Lai K.N. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. J. Am. Soc. Nephrol. 2008; 19: 1643–52.
53. Khan N.A., Hemmelgarn B.R., Tonelli M. et al. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end stage renal disease: a meta-analysis. Circulation. 2005; 112: 3088.
54. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int. 2013; 3 (Suppl.): 1–150.
55. Wu A.H., Apple F.S., Gibler W.B. et al., National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. Clin. Chem. 1999; 45 (7): 1104–21.
56. Carlton E.W., Gamble J.H., Greaves K. Testing times: we are still some way from getting the best out of sensitive troponin assays. JAMA Intern. Med. 2013; 173 (6): 477–9.
11. Velkov V.V. The revolution in cardiology – High Sensitive Measurement of Cardiac Troponins: no any «troponin negative». Kliniko–laboratornyi konsilium. 2011; 4: 24–43 (in Russian).
12. Velkov V.V. Sensitive Measurement of Cardiac Troponins: the Test Which Saves Lives. Kliniko–laboratornyi konsilium. 2012; 1: 47–52 (in Russian).
13. Jaffe A.S. Troponin – past, present, and future. Curr. Probl. Cardiol. 2012; 37 (6): 209–28.
14. Lippi G., Montagnana M., Aloe R., Cervellin G. High sensitive troponin immunoassays: navigating between the scylla and charybdis. Adv. Clin. Chem. 2012; 58: 1–29.
15. Jaffe A.S., Wu A.H.B. Troponin Release—Reversible or Irreversible Injury? Should We Care? Clin. Chem. 2012; 58: 1148–50.
16. Hickman P.E., Potter J.M., Aroney C.H. et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. Clin. Chim. Acta. 2010; 411: 318–23.
17. Scherr J., Braun S., Schuster T.B. et al. 72-h kinetics of high-sensitivity troponin T and inflammatory markers after marathon. Med. Sci. Sports Exerc. 2011; 43: 1819–27.
18. 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. Clin. Chem. 1997; 43: 1379–85.
19. 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; 102 (11): 1221–6.
20. McDonough J.L., Van Eyk J.E. Developing the next generation of cardiac markers: disease-induced modifications of troponin I. Prog Cardiovasc Dis. 2004; 47 (3): 207–16.
21. Gaze D.C., Collinson P.O. Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance. Ann. Clin. Biochem. 2008; 45 (4): 349–55.
22. Stieglar H., Fischer Y., Vazquez-Jimenez J.F. et al. Lower cardiac troponin T and I results in heparin-plasma than in serum. Clin. Chem. 2000; 46: 1338–44.
23. Kim W.J., Laterza O.F., Hock K.G. et al. Performance of a revised cardiac troponin method that minimizes interferences from heterophilic antibodies. Clin. Chem. 2002; 48: 1028–34.
24. Eriksson S., Halenius H., Pulkki K. et al. Negative interference in cardiac troponin I immunoassays by circulating troponin autoantibodies. Clin. Chem. 2005; 51: 839–47.
23. Katus H.A., Giannitsis E., Jaffe A.S. Interpreting Changes in Troponin—Clinical Judgment Is Essential Clin. Chem. 2012, 58 (1): 39–44.
24. Apple F.S. Standardization of Cardiac Troponin I Assays Will Not Occur in My Lifetime. Clin. Chem. 2012, 58 (1): 169–71.
25. Apple F.S. A new season for cardiac troponin assays: it’s time to keep a scorecard. Clin. Chem. 2009; 55: 1303–6.
26. de Lemos J.A., Drazner M.H., Omland T. et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. JAMA. 2010; 304: 2503–12.
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; 304: 2494–2502.
28. Saunders J.T., Mambi V., de Lemos J.A. et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary artery disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation. 2011; 123: 1367–76.
29. White H.D. Pathobiology of troponin elevations. J. Am. Coll. Cardiol. 2011; 57: 2406–8.
30. Korosoglou G., Lehrke S., Mueller D. et al. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque. Heart. 2011; 97: 823–31.
31. Latini R., Masson S., Anand I.S. et al. Investigators. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. Circulation. 2007; 116: 1242–9.
32. Ndrepepa G., Braun S., Mehilli J. et al. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. Am. Heart J. 2011; 161: 68–75.
33. Sabatine M.S., Morrow D.A., de Lemos J.A. et al. Evaluation of multiple biomarkers of cardiovascular stress for risk prediction and guiding medical therapy in patients with stable coronary disease. Circulation. 2012; 125 (12): 233–40.

REFERENCES

1. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. Circulation. 1979; 59: 607–9.
2. Babuin L., Jaffe A.S. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. Can. Med. Assoc. J. 2005; 173: 1191–202.
3. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K et al. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 478–85
4. Rao S.V., Ohman E.M., Granger C.B. et al. Prognostic value of isolated troponin elevation across the spectrum of chest pain syndromes. Am. J. Cardiol. 2003; 91: 936–40.
5. Newby L.K., Roe M.T., Chen A.Y. et al. Frequency and clinical implications of discordant creatine kinase-MB and troponin measurements in acute coronary syndromes. J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 47: 312–8.
6. Ottani F., Galvani M., Nicolini F.A. et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. Am. Heart J. 2000; 140: 917–27.
7. Alpert J.S., Thygesen K., Antman E. et al. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 36: 959–69.
8. Costa F.M., Ferreira J., Aguiar C. et al. Impact of ESC/ACCF/AHA/WHF universal definition of myocardial infarction on mortality at 10 years. Eur. Heart J. 2012; 33 (20): 2544–50.
9. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 50: 2173–95.
10. 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. Quart. J. Med. 2009; 102: 369–78.

34. 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.* 2010; 119: 207–13.
35. Keller T., Zeller T., Ojeda F. et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA.* 2011; 306: 2684–93.
36. Thygesen K., Mair J., Giannitsis E. et al. How to Use High-Sensitivity Cardiac Troponins in Acute Cardiac Care. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (18): 2252–7.
37. 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; 305 (12): 1210–6.
38. 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. *Br. Med. J.* 2012; 344: e1533.
39. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation.* 2012; 126 (16): 2020–35.
40. 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; 60 (23): 2427–63.
41. Korley F.K., Jaffe A.S. Preparing the United States for High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61 (17): 1753–8.
42. 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.* 2010; 119: 207–13.
43. Reiter M., Twerenbold R., Reichlin T. et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1379–89.
44. Mueller M., Biener M., Vafaei M. et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clin. Chem.* 2012; 58: 209–18.
45. Reichlin T., Irfan A., Twerenbold R., Reiter M. et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation.* 2011; 124: 136–45.
46. Schreiber D.H., Agbo C., Wu A.H. Short-term (90 min) diagnostic performance for acute non-ST segment elevation myocardial infarction and 30-day prognostic evaluation of a novel third-generation high sensitivity troponin I assay. *Clin. Biochem.* 2012; 45 (16–17): 1295–301.
47. Reichlin T., Schindler C., Drexler B. et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172 (16): 1211–8.
48. Nagarajan V., Hernandez A.V., Tang W.H. Prognostic value of cardiac troponin in chronic stable heart failure: a systematic review. *Heart.* 2012; 98 (24): 1778–86.
49. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation.* 2009; 119: e391–479.
50. 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; 33 (18): 2265–71.
51. Kanderian A.S., Francis G.S. Cardiac troponins and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006; 69: 1112–4.
52. Wang A.Y., Lai K.N. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 1643–52.
53. Khan N.A., Hemmelgarn B.R., Tonelli M. et al. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end stage renal disease: a meta-analysis. *Circulation.* 2005; 112: 3088.
54. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013; 3 (Suppl.): 1–150.
55. Wu A.H., Apple F.S., Gibler W.B. et al., National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin. Chem.* 1999; 45 (7): 1104–21.
56. Carlton E.W., Gamble J.H., Greaves K. Testing times: we are still some way from getting the best out of sensitive troponin assays. *JAMA Intern. Med.* 2013; 173 (6): 477–9.

Поступила 23.04.13

ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.411-006.32-055.5/7-07:577.21.08

К.А. Лукина, И.С. Февралева, Е.П. Сысоева, А.Б. Судариков, Е.А. Лукина

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ГОШЕ I ТИПА

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава РФ, 125167, Москва

Болезнь Гоше – наследственная ферментопатия, в основе которой лежит дефицит активности кислой β-глюкозидазы – лизосомного фермента, участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма.

Целью настоящего исследования явилась характеристика генотипов пациентов с болезнью Гоше I типа в Российской Федерации.

Группу исследования составили 122 взрослых пациента с болезнью Гоше I типа. Методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени провели скрининг на выявление четырех наиболее частых мутаций гена кислой β-глюкозидазы (N370S, 84GG, L444P, IVS2+1).

Результаты молекулярно-генетических исследований показали, что у российских больных наиболее часто встречаются мутация N370S и генотип N370S/другая мутация, где второй аллель представлен мутацией, не входящей в число наиболее частых мутаций гена кислой β-глюкозидазы.

Ключевые слова: болезнь Гоше, мутации гена глюкоцереброзидазы, генотип, молекулярно-генетический анализ