

Значение современных высокочувствительных тестов на тропонин в диагностике инфаркта миокарда без подъема сегмента ST

О.В. Абатурова, С.Н. Суплотов, Л.В. Кремнева, С.В. Шалаев

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

Аннотация

В обзоре литературы представлена характеристика современных высокочувствительных тестов для выявления тропонина [Тн (hs-cTn)] в крови, изложены результаты крупных исследований по диагностике инфаркта миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST (ИМбпST) с использованием hs-cTn. Результаты этих исследований послужили основой для разработки трех- и одночасового алгоритмов диагностики ИМбпST, представленных в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2012 и 2015 гг., а также в 4-м Универсальном определении ИМ 2018 г.

Ключевые слова: высокочувствительные тропониновые тесты, диагностика инфаркт миокарда без подъема сегмента ST.

Для цитирования: Абатурова О.В., Суплотов С.Н., Кремнева Л.В., Шалаев С.В. Значение современных высокочувствительных тестов на тропонин в диагностике инфаркта миокарда без подъема сегмента ST. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (9): 137–144. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000139

The importance of modern high-sensitivity troponin tests in the diagnosis of myocardial infarction without ST-segment elevation

O.V. Abaturova, S.N. Suplotov, L.V. Kremneva, S.V. Shalaev

Tyumen Medical University, Tyumen, Russia

The literature review presents the characteristics of modern high-sensitivity tests for detection of Tn (hs-cTn) in the blood and the results of large studies on the diagnosis of non segment elevation myocardial infarction (nonSTEMI) using hs-cTn. The results of these studies served as the basis for the development of three-and one-hour diagnostic algorithms nonSTEMI, presented in the recommendations of the European Society of Cardiology 2012 and 2015 and also in fourth Universal Definition of Myocardial Infarction 2018.

Keywords: high-sensitivity troponin, nonSTEMI.

For citation: Abaturova O.V., Suplotov S.N., Kremneva L.V., Shalaev S.V. The importance of modern high-sensitivity troponin tests in the diagnosis of myocardial infarction without ST-segment elevation. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (9): 137–144. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000139

ИМ – инфаркт миокарда
ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
НПО – нижний предел определения
ОКС – острый коронарный синдром
ЭКГ – электрокардиограмма
сTn – сердечный тропонин

Tn – тропонин
hs-cTn – высокочувствительный тест на сердечный тропонин
ls-cTn – низкочувствительный тест на сердечный тропонин
ms-cTn – умеренночувствительный тест на сердечный тропонин
us-cTn – ультрачувствительный тест на сердечный тропонин

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности населения в европейских странах и в России. Основной вклад в сердечно-сосудистую смертность вносит ишемическая болезнь сердца, при этом основная доля приходится на острый коронарный синдром (ОКС) [1]. Ранняя диагностика и своевременно начатые лечебные мероприятия позволяют снизить смертность от ОКС. Однако диагностика ОКС в первые часы заболевания и в настоящее время представляет определенные сложности.

Современная диагностика ОКС проводится с учетом оценки трех критериев: наличия острых болей в грудной клетке, изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) и повышения содержания в крови кардиоспецифических маркеров некроза [2]. В диагностике ОКС среди всех лабораторных маркеров сегодня предпочтение отдается тропонинам (Тп) как наиболее кардиоспецифичным тестам [3].

Тропонины представляют собой белки, входящие в состав сократительных элементов клеток сердца. Выделяют 3 вида Тп: ТпТ, ТпI, ТпС. Содержащийся в кардиомиоцитах и в скелетной мускулатуре ТпС имеет схожую последовательность аминокислот, поэтому он не является кардиоспецифичным и не используется для диагностики инфаркта

миокарда (ИМ). ТпТ и ТпI имеют уникальную последовательность аминокислот, отличающую их от изоформ белков скелетной мускулатуры. Этим объясняется высокая кардиоспецифичность ТпТ и ТпI и их широкое использование для диагностики ИМ [4].

Длительное время считали, что появление в кровотоке Тп обусловлено произошедшим некрозом кардиомиоцитов [5]. На этом была основана диагностика ИМ. Сложившимся представлениям способствовало также использование для выявления Тп в крови тест-систем низкой чувствительности (ls-cTn). Данные тест-системы способны выявлять в кровотоке лишь значительное количество Тп (нижний предел определения около 0,5 нг/л) и диагностировать достаточно большие по объему ИМ.

Совершенствование методов лабораторной диагностики привело к созданию Тп тест-систем средней чувствительности (ms-cTn) и снижению диагностически значимого уровня для ИМ с 0,20 до 0,05 нг/л. Внедрение данных тестов в клиническую практику имело огромное значение для здравоохранения, так как привело к увеличению числа выявляемых ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) на 29%, снижению количества повторных ИМ в 2,6 раза, сердечно-

сосудистой смертности в 1,9 раза на протяжении последующего года наблюдения [6].

Дальнейшее совершенствование тест-систем привело к созданию высокочувствительных (hs-cTn) и ультрачувствительных (us-cTn) Tn-тестов, способных выявлять в крови очень низкие концентрации Tn – от 2–5 нг/л (для hs-cTn) до 0,01 нг/л (для us-cTn). Использование данных тестов позволило увеличить число выявляемых ИМбпST и диагностировать заболевание на более ранней стадии [7]. Так, в исследовании N.L. Mills и соавт. (2012) показано, что снижение диагностического уровня hs-cTn с 0,05 до 0,012 нг/л увеличивает количество ИМбпST на 47 %, а также помогает идентифицировать пациентов с последующим неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом [7]. В мета-анализе исследований, проведенном M.J. Lipinski и соавт. (2014), обнаружено, что hs-cTn имел большую чувствительность (0,884 и 0,749, $p < 0,001$) и отрицательную предиктивную значимость (0,964 и 0,935, $p < 0,001$) в диагностике ИМ в сравнении с ls-cTn [8].

При применении hs-cTn и особенно us-cTn в клинической практике обращено внимание на тот факт, что Tn выявляются в кровотоке не только у больных ИМ, но также у некоторых практически здоровых лиц [9]. Обнаружено, что hs-cTn-тесты способны выявлять наличие небольшого повышения Tn в крови (более нижнего предела определения) у 50–70%, а us-cTn – у 95% практически здоровых лиц [10].

С чем же связано появление Tn в кровотоке у практически здоровых лиц? В литературе приводят следующие возможные механизмы появления Tn в крови у здоровых лиц [11–13]:

- процесс обновления миоцитов (в течение жизни обновляется около 50% кардиомиоцитов),
- высвобождение в кровотоке продуктов протеолитической деградации cTn без нарушения целостности клеточных мембран кардиомиоцитов,
- повышение проницаемости клеточных мембран кардиомиоцитов при транзиторной ишемии миокарда,
- апоптоз кардиомиоцитов,
- микронекроз миоцитов при ишемии миокарда, воспалительном процессе, прямой травме или токсическом действии на миокард,
- образование и высвобождение мембранных везикул, содержащих cTn [11–13].

Выявление Tn в крови у лиц здоровой популяции способствовало появлению нового понятия – «нормальный уровень Tn» [14]. Под термином «нормальное содержание Tn» стали понимать уровень, соответствующий 99-му перцентилю. За 99-й перцентиль принимают уровень, при котором 99 из 100 здоровых лиц имеют истинно отрицательный результат и только 1 из 100 – ложноположительный.

С внедрением в клиническую практику hs-cTn вводится также новое понятие – нижний предел определения аналита (НПО). НПО – это наименьшее количество аналита в пробе, которое можно определить с необходимой точностью. Счи-

тается, что для hs-cTn НПО должен быть примерно в 5 раз ниже, чем значение 99-го перцентиля.

Следует отметить, что конкретные значения 99-го перцентиля hs-cTn при использовании тест-систем разных производителей отличаются. Это связано с тем, что каждая компания, производящая Tn тест-системы, включает конкретный набор моноклональных антител к различным формам Tn, содержащимся в крови пациента. Установлено, что в кровотоке находятся различные формы Tn: свободные Tn (TnT, TnI, TnC), двойные (TnT-TnI, TnT-TnC, TnI-TnC) и тройные комплексы Tn (TnT-TnI-TnC), фрагменты их протеолитической деградации, фосфорилированные, окисленные производные и др. [15]. Комплекс моноклональных антител, содержащихся в тест-системах разных производителей, отличается, поэтому уровень 99-го перцентиля hs-cTn также различен [16]. Следовательно, на практике для получения сопоставимых результатов hs-cTn каждая клиника должна использовать Tn тест-системы только одного производителя. На сегодня официально апробированы и рекомендованы к практическому использованию экспертами Европейского общества кардиологов диагностические тест-системы только трех производителей: Elecsys (hs-cTnT, Roche Diagnostics), Architect (hs-cTnI, Abbot Diagnostic), Siemens (hs-cTnI, Dimension Vista) [17]. Уровни 99-го перцентиля hs-cTn для тест-систем указанных производителей составляют: 34 нг/л у мужчин и 16 нг/л у женщин для наборов Architect (hs-cTnI, Abbot Diagnostic), 20 нг/л у мужчин и 14 нг/л у женщин для Elecsys (hs-cTnT, Roche Diagnostics), 81 нг/л у мужчин и 43 нг/л у женщин для Siemens (hs-cTnI, Dimension Vista) [18–20].

Разработка и использование в практике высокочувствительных методов выявления Tn способствовали тому, что было сформулировано новое третье универсальное определение ИМ, которое изложено в 2012 г. в рекомендации Европейского общества кардиологов. Согласно этим рекомендациям предпочтительными маркерами для диагностики ИМ являются hs-cTn. При этом повышение или снижение hs-cTn в динамике хотя бы на одно значение от уровня 99-го перцентиля свидетельствует в пользу диагноза ИМ [21].

В 2012 г. группой экспертов Европейского общества кардиологов также разработан новый алгоритм диагностики ИМбпST, основанный на количественной оценке прироста hs-cTn за 3 ч по отношению к исходному уровню (3-часовой алгоритм) [22] (рис. 1).

Согласно указанному алгоритму в зависимости от исходного уровня hs-cTnT всех пациентов, поступивших в приемное отделение стационара по поводу острых болей в грудной клетке, делят на 2 группы:

I группа – больные с исходным уровнем hs-cTnT менее 99-го перцентиля. Если через 3 ч прирост hs-cTnT составляет более 50% от исходного уровня и имеются изменения на ЭКГ, свидетельствующие об ишемии миокарда, диагностируют ИМ; *II группа* – больные с исходным уровнем hs-cTnT более 99-го перцентиля. Если прирост hs-cTnT через 3 ч составляет более 20% от исходного уровня и имеются изменения на ЭКГ, свидетельствующие об ишемии миокарда, диагностируют ИМ.

Менее выраженный 3-часовой прирост hs-cTnT (у больных I группы менее 50%, а у пациентов II группы менее 20%) свидетельствует против диагноза ИМ.

Сведения об авторах:

Абатурова Ольга Викторовна – д.м.н., проф. каф. кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России

Суплютов Сергей Николаевич – д.м.н., проф., каф. акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики ИНПР ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России

Шалаев Сергей Васильевич – д.м.н., проф., зав. каф. кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России

Контактная информация:

Кремнева Людмила Викторовна – д.м.н., проф. каф. акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики ИНПР ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, тел.: 8(982)903-92-02, e-mail: KremnevaLV01@gmail.com

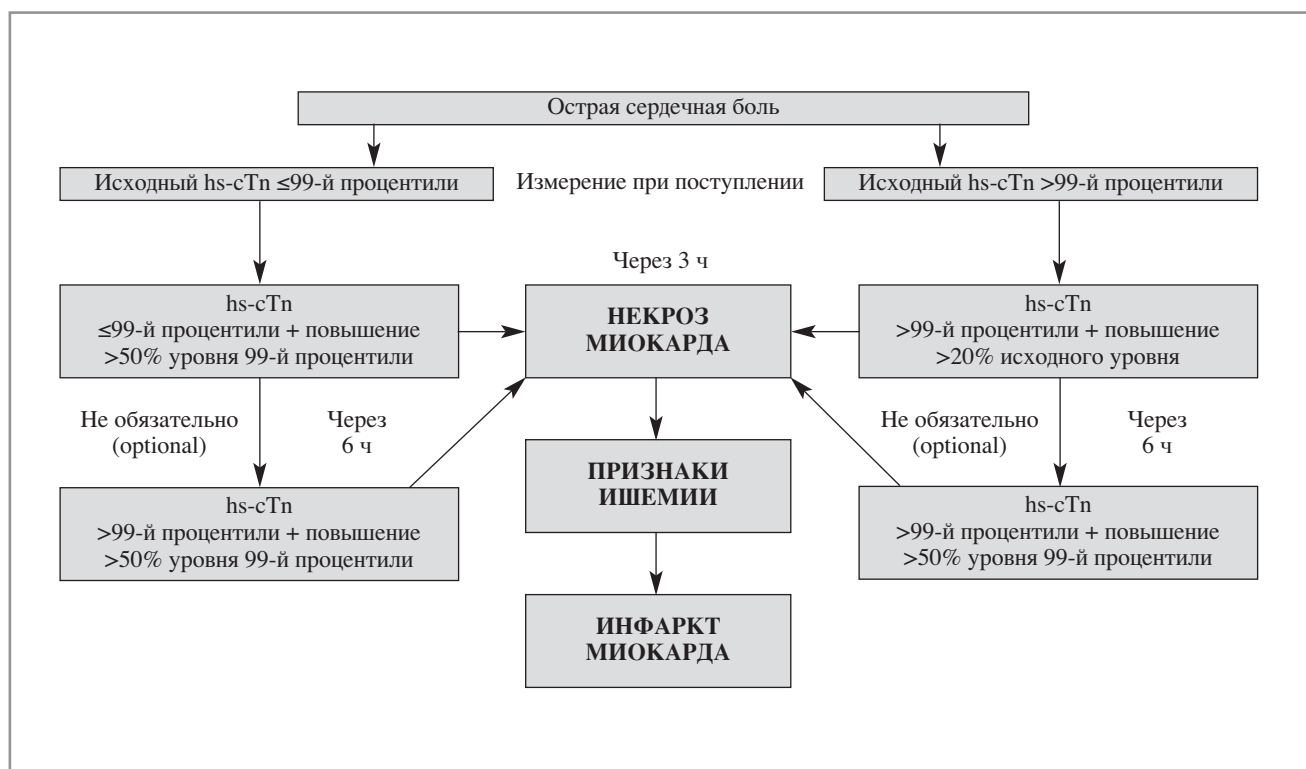


Рис. 1. Трехчасовой алгоритм диагностики ИМбпST с использованием hs-cTn.

В тех случаях, когда повторное определение hs-cTn через 3 ч не позволяет диагностировать ИМ или исключить его, рекомендуют третье измерение уровня hs-cTn – через 6 ч с момента поступления в стационар. Если через 6 ч уровень hs-cTn превышает 99-й процентиль, а прирост составляет более 50% от уровня 99-процентиля и имеются изменения на ЭКГ, свидетельствующие об ишемии миокарда, также диагностируют ИМ.

Увеличение количества выявляемых ИМ и снижение смертности при использовании hs-cTn в 3-часовом алгоритме диагностики ИМ навели исследователей на мысль о возможности разработки более коротких (2- и одночасового) алгоритмов диагностики ИМ. Разработке одночасового алгоритма диагностики ИМбпST посвящены исследования Т. Reichlin и соавт. (2015) и S. Druce и соавт. (2015) [23, 24].

В крупное исследование Т. Reichlin и соавт. (2015) включены больные, поступившие в клинику с подозрением на ОКС [23]. Использован hs-cTnI, для которого 99-й процентиль составляет 14 нг/л. У всех пациентов определяли уровень hs-cTnI при поступлении в клинику и повторно через 1 ч. Пациентов наблюдали на протяжении 30 дней и регистрировали случаи сердечной смерти. В зависимости от исходного уровня hs-cTnI и его прироста за 1 ч все больные разделены на три группы. Считали, что пациент перенес ИМ, если исходный уровень hs-cTnI составлял >52 нг/л или его прирост за 1 ч >5 нг/л. Количество таких больных составило 286. У лиц данной группы 30-дневная смертность составила 1,9%. При исходном уровне hs-cTnI <12 нг/л и его приросте за 1 ч <3 нг/л диагноз ИМ исключали. Число пациентов в этой группе составило 216, случаев смерти среди них не было. В третью группу вошли больные, у которых уровень hs-cTnI при госпитализации составлял >12 , но <52 нг/л, а прирост за 1 ч >3 , но <5 нг/л. Указанная динамика hs-cTnI у лиц этой группы не позволяла на основании двух определений достоверно подтвердить или исключить диагноз ИМ, требовалось третье определение hs-cTnI. Показа-

тель 30-дневной смертности у лиц этой группы составил 1,6%. Количество таких пациентов было 24,1%. Авторы отмечают хорошие характеристики одночасового алгоритма диагностики ИМбпST: чувствительность изменений hs-cTnI составила 99,6%, специфичность – 95,7%, положительное и отрицательное предиктивное значение – 78,2 и 99,9% соответственно.

Разработке одночасового алгоритма диагностики ИМбпST на основании динамики hs-cTn посвящено также исследование S. Druce и соавт. (2015) [24]. Обследовано 649 больных с подозрением на ОКС. Уровни hs-cTnI определяли исходно при поступлении пациента в клинику, через 1 ч и дополнительно через 2 ч. Больных с исходным уровнем hs-cTnI >166 нг/л или приростом за 1 ч >30 нг/л относили к группе лиц с ИМ. У этих пациентов ($n=80$) 30-дневная сердечная смертность составила 3%. При исходном уровне hs-cTnI <10 нг/л и приросте за 1 ч <4 нг/л диагноз ИМбпST исключали. Показатель 30-дневной смертности у этих пациентов ($n=420$) составил 0,2%. Третью группу составляли больные с исходным уровнем hs-cTnI >10 , но <166 нг/л и приростом за 1 ч >4 , но <30 нг/л, их число составило 23% от общего количества обследованных. У больных третьей группы двух определений hs-cTnI с интервалом в 1 ч было недостаточно для подтверждения или исключения диагноза ИМбпST, требовалось третье определение hs-cTnI (больные «серой зоны»). Так же как и в исследовании Т. Reichlin и соавт. (2015), авторами отмечено высокое отрицательное (98,6%) и положительное (76,3%) предиктивное значение hs-cTn в одночасовом алгоритме диагностики ИМбпST [23].

В дальнейшем полученные в проведенных исследованиях результаты послужили основанием для разработки Европейским обществом кардиологов новых рекомендаций по диагностике ОКС без подъема сегмента ST (2015) [17]. В указанных рекомендациях представлен модифицированный вариант трехчасового и одночасового алгоритма диагностики ИМбпST.

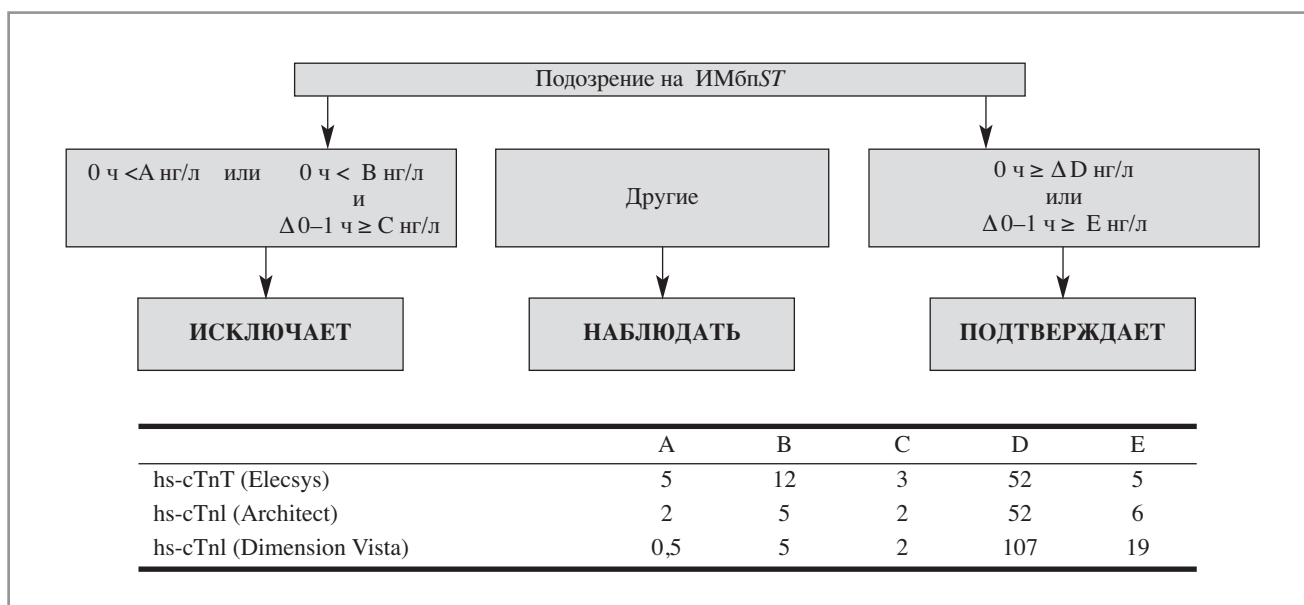


Рис. 2. Одночасовой алгоритм диагностики ИМбпST с использованием hs-cTn.

Δ – изменение высокочувствительного тропонина.

Согласно трехчасовому алгоритму диагностики ИМбпST (2015) всех пациентов с ОКС делят на 2 группы:

1 группа – больные с исходным уровнем hs-cTn менее 99-го перцентиля. У данных лиц необходимо оценить продолжительность болевого синдрома:

- если длительность болевого синдрома более 6 ч, то повторная оценка hs-cTn не проводится. Оценивается вероятность последующих сердечно-сосудистых событий согласно шкале GRACE;
- если продолжительность болевого синдрома менее 6 ч, то рекомендуется повторное измерение hs-cTn через 3 ч. При увеличении концентрации hs-cTn в крови более чем на одно значение, превышающее уровень 99-го перцентиля, диагностируется ИМ, обсуждается возможность инвазивного лечения. При отсутствии значимых различий в уровне hs-cTn между двумя измерениями, рекомендована оценка риска сердечно-сосудистых осложнений согласно шкале GRACE и результатам нагрузочных тестов.

Вторая группа – больные с исходным уровнем hs-cTn более 99-го перцентиля (но менее 5-кратного превышения). Рекомендовано повторное измерение hs-cTn через 3 ч, и если разница двух измерений составляет более 1-го значения по отношению к уровню 99-го перцентиля, то диагностируется ИМ, обсуждается возможность инвазивного лечения.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2015 г. представлен также одночасовой алгоритм диагностики ИМбпST [17]. Указанный алгоритм диагностики предполагает оценку уровня hs-cTn исходно при госпитализации пациента в клинику с подозрением на ОКС и повторно через 1 ч (рис. 2). В рекомендациях представлена динамика конкретных количественных значений hs-cTn, позволяющая подтвердить или исключить диагноз ИМбпST у преобладающего числа больных. Если после двух определений hs-cTn с интервалом в 1 ч подтвердить или исключить ИМ не удастся, то необходимо дальнейшее наблюдение больного и повторное измерение hs-cTn. Количество попадающих в так называемую серую зону пациентов составляет 23–24%. Ценность разработанного одночасового алгоритма диагностики ИМбпST состоит в том, что данный алгоритм позволяет быстро стратифицировать пациентов для ранней инвазивной

тактики лечения либо возможности ранней выписки из стационара. В целом по своим характеристикам (чувствительность, отрицательное и положительное предиктивное значение) одночасовой алгоритм не уступал трехчасовому алгоритму диагностики ИМбпST [17].

Итак, согласно представленным рекомендациям, повышение и/или снижение в динамике hs-cTn хотя бы на одно значение от уровня 99-го перцентиля свидетельствует в пользу диагноза ИМ. Уровень hs-cTn менее НПО и отсутствие изменений на ЭКГ, характерных для ишемии миокарда, позволяют исключить диагноз ИМ уже при первом контакте с больным.

Предложенный в рекомендациях одночасовой алгоритм диагностики ИМбпST (2015) обладает как высокой чувствительностью, так и высокой отрицательной и положительной предиктивной ценностью (99, 95–99 и 76% соответственно). Однако характеристики алгоритмов не достигают 100% и, следовательно, часть ИМбпST может быть не диагностирована. Наибольшие сложности в диагностике ИМбпST возникают при исходном уровне hs-cTn, не превышающем 99-й перцентиль, близким к НПО. Число таких пациентов составляет от 8 до 23% от всего количества больных ИМбпST [25].

С целью выявления диагностического уровня hs-cTn, характерного для ИМбпST, находящегося в зоне менее 99-го перцентиля, E. Carlton и соавт. (2016) провели ретроспективный анализ 5 международных исследований [26]. В анализ включено 3155 больных, обратившихся в клинику в связи с острыми болями в грудной клетке и не имевших изменений на ЭКГ, характерных для ишемии миокарда. У всех пациентов исследован уровень hs-cTnI (Architect, Abbot Diagnostic). В качестве порогового значения hs-cTnI, ассоциированного с развитием ИМбпST, выбран уровень 1,2 нг/л. При указанных условиях ИМ подтвержден у 9,2% больных. Чувствительность hs-cTnI в диагностике ИМ составила 90%, а отрицательная предиктивная ценность – 99,5%. Выбранный пороговый уровень hs-cTnI позволял исключить диагноз ИМбпST дополнительно у 18,8% пациентов. Использование более высоких пороговых значений hs-cTnI снижало диагностическую чувствительность теста. Указанный уровень hs-cTnI, ассоциированный с развитием ИМбпST, подтвержден также при учете возраста, пола пациентов, выявленных

факторов сердечно-сосудистого риска, ранее имевшегося поражения коронарных артерий [26].

Этому же вопросу посвящено крупное исследование Biomarkers in Acute Cardiovascular Care (BACC), 2015 [27]. Кроме выявления исходного уровня hs-cTnI, ассоциированного с развитием ИМбпST, в этом исследовании проведено также сравнение одно- и 3-часового алгоритмов диагностики ИМ. Включено 1040 пациентов (средний возраст 65 лет) с предполагаемым ИМ. Всем пациентам выполнено стандартное клиническое обследование в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2015) и определен hs-cTnI исходно, через 1 и 3 ч. Использован hs-cTnI (Architect, Abbot Diagnostic). У 241 пациента диагностирован ИМ, у 799 пациентов ИМ исключен.

Показано, что пороговое значение hs-cTnI, позволявшее с высокой вероятностью исключить ИМ, соответствует концентрации 6,2 нг/л, что несколько выше 5,2 нг/л (10% коэффициента вариации данного теста), но значительно ниже рекомендованных в настоящее время значений 99-го перцентиля (27 нг/л). Отрицательная предсказательная ценность hs-cTnI в диагностике ИМ в таком случае составила 99% (95% ДИ от 97,5 до 99,7%), при этом зарегистрировано лишь 4 ложноотрицательных результата. Использование значений 99-го перцентиля (27 нг/л) hs-cTnI для выявления ИМ существенно снижало диагностическую значимость теста: отрицательная предсказуемая значимость через 1 ч наблюдения составила 94,8% (при 95% ДИ от 93 до 96,3%).

Диагностическая значимость одно- и 3-часового алгоритмов диагностики ИМ оказалась сопоставимой: отрицательная предиктивная значимость 1-часового алгоритма составила 99,8% (при 95% ДИ от 98,6 до 100%), а 3-часового – 100% (при 95% ДИ от 98,5 до 100%). Предсказуемая значимость hs-cTnI для оценки риска годовых сердечно-сосудистых осложнений существенно снижается при использовании в качестве порогового значения уровня 99-го перцентиля. Так, при использовании в качестве точки разделения hs-cTnI уровень 99-го перцентиля 27 нг/л смертность в группе больных без ИМ составила 22 человека, а при использовании порогового уровня 6,2 нг/л – 4 человека ($p=0,001$).

Обоснованность представленной в работе BACC (2015) [27] стратегии, основанной на использовании низкой концентрации hs-cTnI (менее 6,2 нг/л) в однократном алгоритме диагностики ИМбпST была дополнительно протестирована в двух крупных исследованиях ADAPT [28] и APACE [29], включавших 1748 и 2261 пациента соответственно. Полученные в этих исследованиях данные подтвердили высокую и равнозначную эффективность одно- и трехчасового алгоритмов диагностики ИМбпST с использованием точки разделения hs-cTnI 6,2 нг/л, но более высокую эффективность алгоритмов в прогнозировании риска смертности при использовании точки разделения 6,2 нг/л по отношению к общепринятому значению 99-го перцентиля.

Тем не менее следует помнить, что выявленные преимущества в диагностике ИМбпST при использовании низких концентраций (менее 6 нг/л) получены только для hs-cTnI (Architect, Abbot Diagnostic) и не применимы для Tn тест-систем других производителей.

Широкое использование hs-cTn в последние годы в реальной клинической практике показало несколько другие результаты по отношению к научным исследованиям и выявило некоторые противоречия и нерешенные вопросы.

Так, в ранее проведенных исследованиях T. Reclhin и соавт. (2015), S. Druyeu и соавт. (2015), BACC (2015), G.M. Rubini и соавт. (2015) показано, что повышенные уровни hs-cTn у больных ОКС коррелируют с частотой последующих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [23, 24, 27, 29]. На

основании чего можно было предполагать, что повышение чувствительности Tn-тестов позволит выявить большее число последующих неблагоприятных событий. Однако результаты недавно опубликованных крупных исследований STEACS (2018) и Шведского национального регистра (2018) не подтвердили указанных предположений [30, 31].

В крупное рандомизированное контролируемое исследование High – STEACS включено немногим более 48 000 пациентов, поступивших в приемные отделения стационаров с предполагаемым диагнозом ОКС. Из них 47% составляли женщины. У всех поступивших исследован уровень Tn крови методом стандартного анализа (не – hs-cTn) и hs-cTnI. Использовали hs-cTnI (Abbot Diagnostic), уровень 99-го перцентиля оценивали с учетом пола пациентов. Диагноз ИМ устанавливали в соответствии с современными критериями Универсального определения ИМ. Исследование состояло из двух этапов – проверки и внедрения. На первом этапе лечебные мероприятия проводили на основании диагноза, установленного с учетом уровня cTn, исследованного стандартным методом, на втором – с учетом концентрации hs-cTnI. На протяжении последующего года регистрировали случаи ИМ и сердечной смерти.

У каждого пятого пациента зарегистрирован уровень cTn, превышающий 99-й перцентиль. С учетом результатов hs-cTnI диагноз уточнен (реклассифицирован) у 17% больных. Частота случаев ИМ и сердечной смерти на протяжении последующего года не различалась среди пациентов группы внедрения и проверки (5 и 6% соответственно), в том числе среди реклассифицированных лиц. Исследователи пришли к выводу о том, что hs-cTnI не имеет преимуществ по отношению к Tn, определяемому стандартным методом, при оценке прогноза ОКС.

Тем не менее в исследовании подтверждена высокая чувствительность Tn-тестов нового поколения, их высокое отрицательное предиктивное значение для исключения ИМбпST, а также способность существенно сокращать срок пребывания пациентов в стационаре (у 79% больных продолжительность пребывания сократилась вдвое).

Результаты STEACS доложены на Европейском конгрессе кардиологов 2018 г. Один из руководителей STEACS N.L. Mills, обсуждая полученные результаты, отметил, что исследователи были удивлены и разочарованы тем, что использование hs-cTn не оказывало положительного влияния на прогноз у больных, перенесших ОКС [32]. Среди возможных причин полученного результата N.L. Mills называл пожилой возраст «переклассифицированных» больных (в среднем 75 лет), большое количество среди них женщин (83%), большую частоту сопутствующей патологии, обуславливающей наличие хронического повреждения миокарда. В этой связи N.L. Mills обсуждал важный вопрос о том, должен ли диагностически значимый для ИМ уровень hs-cTn во всех группах пациентов быть основан на значении 99-го перцентиля? Он также подчеркнул, что для клинициста очень важно знать нижний порог hs-cTn, позволяющий исключить микроповреждение миокарда любой этиологии и нестабильную стенокардию. По мнению N.L. Mills, результаты STEACS ставят под сомнение оптимальность современных подходов к диагностике и лечению ИМбпST, так как не позволяют улучшить сердечно-сосудистый прогноз [32].

Мнения N.L. Mills придерживаются и некоторые другие исследователи, которые считают спорным использование уровня 99-го перцентиля для диагностики ИМбпST, так как этот уровень основан не на данных рандомизированных контролируемых исследований, а на экспертных заключениях и наблюдательных исследованиях. Поэтому не все клиники при диагностике ИМбпST придерживаются этого уровня.

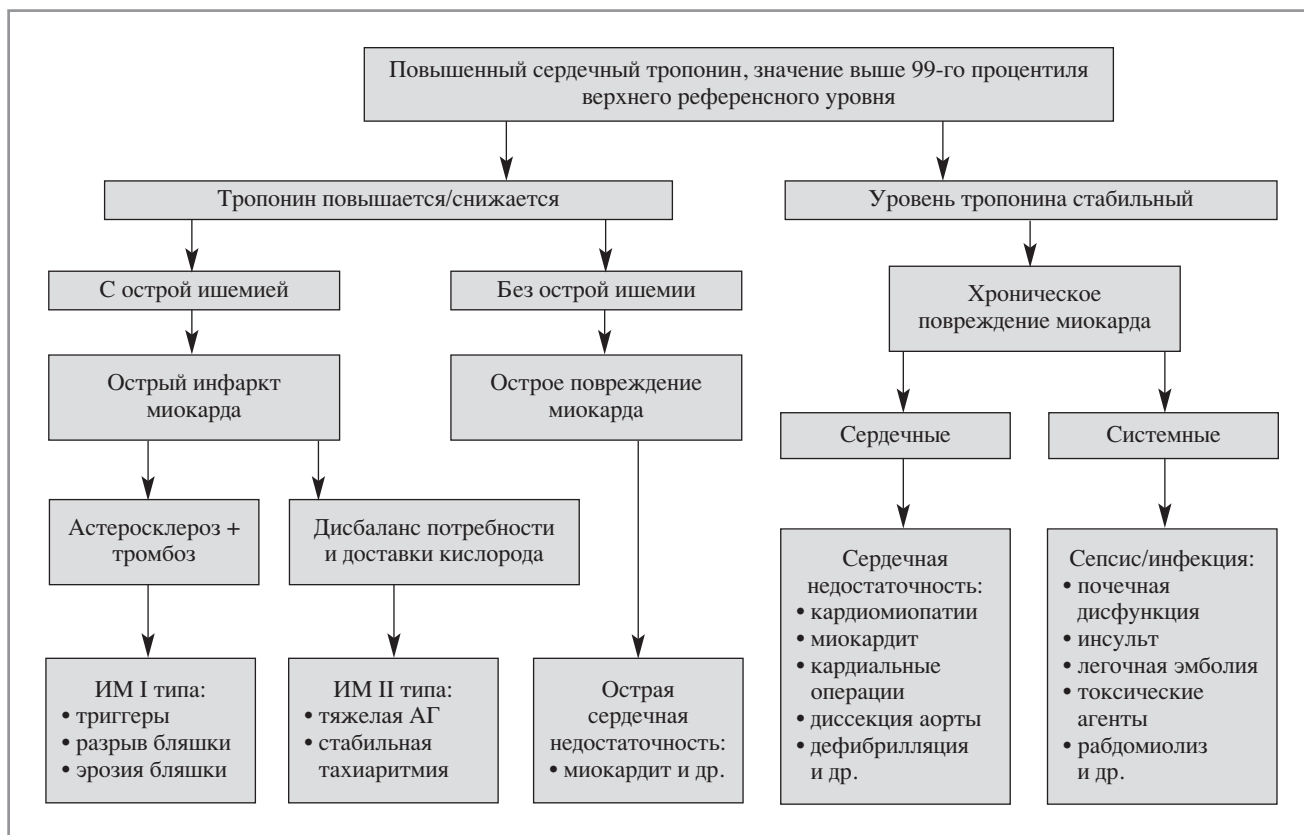


Рис. 3. Возможные причины повреждения миокарда. АГ – артериальная гипертензия.

При опросе 1902 медицинских центров в 23 странах мира выявлено, что основным маркером, применяющимся в настоящее время для диагностики ИМ, является сТп (96% центров); hs-сТп используют только 41% центров (преимущественно в Европе), из них только 74% центров учитывают уровень 99-го перцентиля и только 18% центров значения 99-го перцентиля соответствующего пола [33].

В 2018 г. также опубликованы результаты Шведского национального регистра [31]. Согласно этим результатам использование hs-сТп в сравнении со стандартными Тп-тестами при диагностике ИМбпST привело к 5% увеличению числа выявляемых ИМ, но не позволило улучшить оценку последующего сердечно-сосудистого прогноза.

Итак, результаты проведенных в последние годы исследований подтвердили высокую чувствительность Тп-тестов нового поколения, их высокое отрицательное предиктивное значение для исключения ИМбпST, однако выявили много нерешенных вопросов: оптимальность использования уровня 99-го перцентиля при диагностике ИМбпST, эффективность коротких алгоритмов диагностики ИМбпST в некоторых группах пациентов – у пожилых, при хронической почечной недостаточности, на фоне имеющегося хронического повреждения миокарда и др. Эти спорные и нерешенные вопросы частично отражены в новых рекомендациях – 4-м Универсальном определении ИМ (2018) [34].

В новых рекомендациях подчеркивается, что предпочтительными маркерами для диагностики ИМ являются Тп, следует применять hs-сТп-тесты, коэффициент вариации для которых составляет <10%. При диагностике ИМбпST и повреждения миокарда рекомендуют оценивать динамические изменения hs-сТп по отношению к уровню 99-го перцентиля соответствующего пола. Вместе с тем отмечено, что до сих пор не достигнуто консенсуса относительно кон-

кретных критериев определения уровня 99-го перцентиля.

Впервые в рекомендациях приводятся четкие критерии повреждения миокарда, отличающие данное состояние от ИМ. Отличительным признаком этих состояний считают наличие или отсутствие клинических и ЭКГ-признаков ишемии миокарда. При этом под клиническими и ЭКГ-признаками ишемии миокарда понимают наличие боли или дискомфорта в грудной клетке с возможной иррадиацией в верхние конечности и челюсть, сопровождавшиеся динамическими изменениями комплексов QRS и сегмента ST на ЭКГ. При повышении и/или снижении hs-сТп относительно уровня 99-го перцентиля в сочетании с клиническими и ЭКГ-признаками острой ишемии миокарда устанавливают диагноз ИМ. Повышение и/или снижение hs-сТп относительно 99-го перцентиля при отсутствии ишемии миокарда свидетельствует о повреждении миокарда.

Повреждение миокарда считают острым в случае динамического роста и/или снижения hs-сТп относительно уровня 99-го перцентиля и хроническим – при постоянно повышенной концентрации hs-сТп.

Увеличенный уровень hs-сТп не отражает механизм его повышения в крови, тем не менее, не освобождает клинициста от поиска причин повреждения миокарда (рис. 3).

Эксперты 4-го Универсального определения ИМ рекомендуют использовать в практике короткие алгоритмы диагностики ИМбпST, вместе с тем остерегают кардиологов от возможных ошибок. Обращается внимание клиницистов на тот факт, что диагностика ИМбпST не должна осуществляться исключительно по динамике hs-сТп, следует обязательно учитывать симптоматику заболевания и изменения на ЭКГ.

Алгоритм исключения ИМбпST с однократной оценкой hs-сТп (в случае очень низких значений маркера) не всегда

может быть применен у пациентов, госпитализированных в срок до двух часов от начала симптомов заболевания, так как точность используемых сегодня тест-систем в ряде случаев не позволяет выявить небольшие различия в уровне Тп.

Следует осторожно использовать короткие алгоритмы диагностики ИМбпСТ у больных, госпитализированных позднее 12–18 ч от начала симптомов заболевания, так как снижение повышенных концентраций hs-сТп происходит значительно медленнее, чем их прирост до достижения пиковых значений.

При использовании коротких алгоритмов диагностики ИМбпСТ следует помнить, что у некоторых пациентов прирост hs-сТп за рекомендованный промежуток времени может не превышать значений дельты, предложенных для выявления ИМ. Вместе с тем эти пациенты могут иметь высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому при диагностике ИМбпСТ следует обязательно учитывать клиническую картину заболевания и изменения на ЭКГ, при необходимости нужно повторять определение hs-сТп.

Заключение

Эксперты предостерегают от возможных ошибок при использовании коротких алгоритмов диагностики ИМбпСТ у больных, поступающих в стационары в «критическом» состоянии, у пожилых пациентов, у лиц с тяжелой почечной недостаточностью. Указанные состояния являлись критерием исключения при разработке указанных алгоритмов. Весьма вероятно, что у пациентов этих групп при диагностике ИМбпСТ должны использоваться другие «отрезные значения» hs-сТп, а не уровень 99-го перцентилия, а также другие значения дельты.

Вероятно, будущие исследования позволят ответить на имеющиеся спорные и нерешенные вопросы использования hs-сТп для диагностики или исключения ИМбпСТ, а новые данные послужат основой для разработки нового 5-го Универсального определения ИМ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – A consensus document of the Joint European Society of Cardiology. American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J.* 2000;21:1502-13. doi: 10.1053/eurj.2000.2305
2. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2017; 00:1-66. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393
3. Thygesen K, Alpert JS, White HD. On behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction Universal definition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J.* 2008;29:9:1209-10. doi: 10.1093/eurheartj/ehn131
4. Dhoot GK, Frearson N, Perry SV. Polymorphic forms of troponin T and Troponin C and their localization in Striated muscle cell types. *Exp Cell Res.* 1979;122(2):339-50. doi:10.1016/0014-4827(79)90310-0
5. Remppis A. Intracellular compartmentation of troponin T: release kinetics after global ischemia and calcium paradox in the isolated perfused rat heart. *J Mol Cell Cardiol.* 1995;27(2):793-803. doi: 10.1016/0022-2828(95)90086-1
6. Mills NL. 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. doi: 10.1001/jama.2011.338
7. Mills NL, Lee KK, McAllister DA, et al. Implications of lowering threshold of plasma troponin concentration in cohort study. *BMI.* 2012;344:1533-44. doi: 10.1136/bmj.e1533
8. Lipinski MJ, Baker NC, Escárcaga RO, et al. Comparison of conventional and high-sensitivity troponin in patients with chest pain: a collaborative meta-analysis. *Am Heart J.* 2015;169:1:6-16. doi: 10.1016/j.ahj.2014.10.007
9. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, et al. Analytical validation of high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem.* 2010;56:254-61. doi: 10.1373/clinchem.2009.132654
10. Apple FS. A new season for cardiac troponin assay: troponin assay: its time to keep a scorerard. *Clin Chem.* 2009;55:1303-06. doi:10.1373/clinchem.2009.128363
11. Hickman PE, Potter JM, Aroney C, et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta.* 2010;411:318-23. doi: 10.1016/j.cca.2009.12.09
12. Jaffe AS, Wu AHB. Troponin Release – Reversible or Irreversible Injury? Should We Care? *Clinical Chemistry.* 2011;58(1):148-50. doi: 10.1373/clinchem.2011.173070
13. Кремнева Л.В., Суплотов С.Н., Шалаев С.В. Оценка высокочувствительных тестов на тропонин в диагностике острого коронарного синдрома. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2016;12(2):204-9 [Kremneva LV, Suplotov SN, Shalaev SV. Estimation of highly sensitive troponin test in the diagnosis of acute coronary syndrome. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2016;12(2):204-9 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-204-209
14. Mueller M, Vafaie M, Biener M. Cardiac troponin T. *Circ J.* 2013;77(7):1653-61. doi: 10.1253/circj.cj-13-0706
15. Gaze DC, Collinson PO. Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance. *Ann Clin Biochem.* 2008;45:4:349-55. doi: 10.1258/acb.2007.007229
16. Apple FS. Standardization of Cardiac Troponin I Assay. Will Not Occur in My Lifetime. *Clin Chem.* 2011;58:169-71. doi: 10.1373/clinchem.2011.166-5.
17. Jobs A, Thiele H. ESC guidelines 2015: Non-ST elevation acute coronary syndrome. *Herz.* 2015;40(8):1027-33. doi: 10.1007/s00059-015-4369-1
18. 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. doi: 10.1016.b978-0-12-394383-5.00007-2
19. de Lemos JA. Increasingly sensitive assays for cardiac troponins. *JAMA.* 2013;309(21):2262-9. doi: 10.1001/jama.2013.5809
20. Marini MG, Cadillo MT, Caroli A. Increasing specificity of high-sensitivity troponin: New approaches and perspectives in the diagnosis of acute coronary syndromes. *J Cardiol.* 2013;62:4:205-9. doi:10.1016/j.jjcc.2013.04.005
21. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation.* 2012;126(16):2020-35. doi: 10.1161/cir.0b013e31826e1058
22. Thygesen K, Mair I, Giannitsis E, et al. How to Use High-Sensitivity Cardiac Troponins in Acute Cardiac Care. *Eur Heart J.* 2012;33(18):2252-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehs154
23. Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K, et al. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high – sensitivity cardiac troponin T assay. *CMAJ.* 2015;187:243-52. doi: 10.1503/cmaj.141349
24. Druey S, Wildi R, Twerenbold R, et al. Early rule-out and rule-in of myocardial infarction using sensitive cardiac troponin I. *Int J Cardiol.* 2015;195:163-70. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.079
25. Hoeller R, Gimenez M. Normal presenting levels of high-sensitivity troponin and myocardial infarction. *Heart.* 2013;99(21):1567-72. doi: 10.1136/heartjnl-2013-303643
26. Carlton E, Greenslade J, Cullen L, et al. Evaluation of high-sensitivity cardiac troponin I level in suspected acute coronary syndrome. *JAMA Cardiol.* 2016;1(4):405-12.
27. Neumann JT, Sörensen NA, Schwemer T, et al. Diagnosis of Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Troponin I 1-Hour Algorithm. *JAMA Cardiol.* 2016;1(4):397-404. doi: 10.1001/jamacardio.20160695

28. Than M, Cullen Z, Aldous S, et al. 2-Hour Accelerated Diagnostic Protocol to Assess Patients With Chest Pain Symptoms Using Contemporary Troponins as the Only Biomarker: The ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(23):2091-8 doi:10.1016/j.jacc.2012.02.035
29. Rubini GM, Twerenbold R, Jaeger C, et al. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin. *Am J Med.* 2015;128:861-70. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.01.046
30. Shah AS, Anand A, Strachan FE, et al. On behalf of the High-STREACS Investigators. High – Sensitivity Troponin in the Evaluation of Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome: A Stepped-Wedge, Cluster-Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2018;Aug 28 (Epub A head of print). doi: 10.1016/S0140-6736(18) 31923-8
31. Melki D, Lugnegard J, Alfredsson J, et al. Implications of Introducing High-Sensitivity Cardiac Troponin T In to Clinical Practice: Data From the SWEDEHEART Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1655-64. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.044
32. Mills N. Hot Line Session 5. Presented at: European Society of Cardiology Congress: Aug 20-29, 2018, Munich. doi:10.1055/a-0744-2163
33. Anand A, Shah ASV, Beshiri A, et al. Global Adoption of High-Sensitivity Cardiac Troponins and The Universal Definition of Myocardial Infarction. *BioRxiv.* 2018. doi: 10.1101/371138
34. Thygesen K, Alpert JS, Allan SJ, et al.: the Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for The Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal definition of myocardial Infarction (2018). *Eur Heart J.* 2018;00:1-33. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462
35. Sandoval Y, Thygesen K. Myocardial Infarction Type 2 and Myocardial Injury. *Clin Chem.* 2017;63:101-7. doi: 10.1373/clinchem.2017.255521

Поступила 17.07.2018