

# ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОЕ ИЗМЕРЕНИЕ КАРДИАЛЬНЫХ ТРОПОНИНОВ: ТЕСТ, КОТОРЫЙ СПАСАЕТ ЖИЗНИ

В.В. Вельков, ЗАО «ДИАКОН», ул. Грузовая 1а, 142290, г. Пущино, Московская область

## Есть ли у тропонинов нормальные значения?

Чувствительность и специфичность диагностических наборов предполагает, что нормальный уровень анализа должен соответствовать таковому при 99-ой процентилях. 99-ая центиль — это уровень анализа, при котором 99 из 100 лиц здоровой популяции будут иметь отрицательный результат тестирования (только 1 из 100 может иметь ложно-положительный результат).

Универсальное определение инфаркта миокарда (ИМ) устанавливает как один из его главных диагностических критериев «...повышение и/или снижение кардиальных тропонинов по крайней мере, выше одного значения уровня, характерного для 99-ой процентиля здоровой популяции» [1].

Однако, как известно, «обычные» тропониновые тесты из-за своей низкой чувствительности вообще не определяют тропонины у здоровых лиц, что и привело, как только недавно выяснилось, к распространенному заблуждению, что «в норме тропонинов нет» и что все здоровые лица — «тропонин-отрицательны». При этом упускалось из виду, что универсальное определение ИМ требовало измерения практически неизмеряемого значения — нормального уровня кардиальных тропонинов. Проблема была решена в конце «нулевых».

Высокочувствительные тропониновые тесты, hs-cTn, (hs, high sensitive — высокочувствительный) определяют очень низкие концентрации тропонинов, начинающиеся от 1,0 нг/л (0,001 нг/мл), и находящиеся ниже значения, соответствующего 99-ой процентилю. Точность при этом также высокая — CV <10%. В итоге, кардиальные тропонины стали обнаруживаться почти у всех здоровых людей. Действительно, «тропонин-отрицательных» больше нет. Многочисленные исследования показали, что:

- 1) нормальные уровни кардиальных тропонинов составляют 2-5 нг/л (0,002-0,005 нг/мл);
- 2) пограничный уровень, соответствующий 99-ой процентилю, для конкретного диагностического набора и его платформы зависит от производителя и имеет собственное значение. Так, пограничный уровень теста hs-cTnT Roche — 14 нг/л, а теста hs-cTnI PATHFAST Mitsubichi — 20 нг/л. Проблемы, связанные с трудностями стандартизации различных hs-cTn тестов и с невозможностью сравнения их результатов будут рассмотрены ниже;
- 3) уровни hs-cTn должны интерпретироваться как *количественные* переменные, терминов «тропонин-отрицательный» и «тропонин-положительный» следует избегать;
- 4) в общей популяции значения hs-cTn тестов, слегка превышающие пограничный уровень, выявляют лиц с повышенным риском *структурных* заболеваний миокарда и риском смертности от всех причин;
- 5) короткий период ишемии, не связанный с явным ИМ, вызывает высвобождение в кровоток небольшого количества hs-cTn;
- 6) при стабильных заболеваниях коронарных артерий повышенные уровни hs-cTn связаны с риском кардиоваскулярной смерти и сердечной недостаточности, но не с риском ИМ;
- 7) у пациентов с симптомами острого коронарного синдрома (ОКС) hs-cTn — это ранний маркер ИМ, который, по сравнению с «обычными» cTn тестами, выявляет большее количество пациентов с диагнозом ИМ без подъема сегмента ST и является независимым предиктором неблагоприятных исходов;
- 8) динамика уровней hs-cTn (повышение, постоянство, снижение концентрации в крови) дифференцирует острый некроз кардиомиоцитов от их хронического повреждения;
- 9) с помощью серийного измерения hs-cTn диагноз ИМ можно исключить уже в первые часы после поступления;
- 10) повышенные уровни hs-cTn могут быть связаны и с неишемическими причинами, которые следует устанавливать;
- 11) вне зависимости от того, вызвано ли повышение hs-cTn ишемическими или другими причинами, во всех случаях повышенный hs-cTn — предиктор неблагоприятных исходов, включающих: повторные ОКС, фатальные и не фатальные ИМ и смертность от всех причин.

## Нормальные уровни тропонинов — откуда и почему?

Полагается, что в норме причины выхода тропонинов в кровоток могут быть таковы:

- 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*. В целом, на протяжении жизни обновлению подвергаются около 50% кардиомиоцитов. Пока неясно, связан ли процесс обновления миоцитов с высвобождением тропонинов в кровоток;
  - 1) 4) *высвобождение продуктов протеолитической деградации тропонинов из миоцитов*. Предполагается, что такой процесс может происходить без гибели миоцитов и без нарушения целостности клеточных мембран. В результате протеолиза образуются мелкие фрагменты тропонинов, которые проходят через неповрежденные клеточные мембраны;
  - 4) *повышенная проницаемость клеточных стенок*. Обратимое повреждение мембран кардиомиоцитов при напряжении миокарда или при ишемии позволяет тропонинам цитозоля выходить в кровоток;
  - 5) *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.

### **Выход тропонинов в кровоток при ишемии, но без мионекроза**

О том, что кардиомаркеры могут выходить в кровоток и без некроза клеток известно с 1971 г., когда в модельных экспериментах было обнаружено, что при повреждении сердечной ткани лактатдегидрогеназа может высвобождаться в кровоток и в отсутствие погибших клеток.

Аналогичные результаты были получены и с креатинкиназой (КК) и креатинкиназой МБ (КК МБ). Короткий период коронарной окклюзии, вызывающий кратковременную ишемию, недостаточную для того, чтобы вызвать повреждение миокарда, приводил к выходу этих ферментов в кровоток. Согласно ранним представлениям, повреждения миоцитов необратимы, их регенерация невозможна. И, как полагалось, если происходит выход в кровоток кардиомаркеров, свидетельствующих о необратимом повреждении, со временем эта прогрессирующая необратимость обязательно приведет к усилению тяжести патологии. Опасения оказались напрасными. Кардиомиоциты способны к регенерации и к восстановлению функций поврежденного сердца.

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.

### **Как тропонины выходят в кровоток при ОКС?**

Тропонин в миоцитах состоит из двух пулов — структурного, когда находится в миофибриллах, и цитозольного — когда находится в свободном от миофибрилл состоянии и в комплексе с другими тропонинами. Именно цитозольный пул и выходит в кровоток при раннем развитии повреждений миокарда. hs-cTn тесты фиксируют именно этот ранний выход цитозольных тропонинов в кровоток и отражают динамику этого процесса.

Следующий и относительно длительный выход тропонинов из разрушенных миофибрилл, из структурного пула, связан с более серьезными повреждениями миокарда, которые, чем тяжелее — тем более необратимы. «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».

### **Циркулирующие тропонины — анализ «с тысячью лиц»**

Многолетние исследования показывают, что при ОИМ cTnI циркулирует в кровотоке: а) как свободный cTnI, б) как бинарный комплекс cTnI-cTnC и в) как тройной комплекс cTnI-cTnC-cTnT. Более того, в крови присутствуют продукты: г) N-терминальной деградации cTnI, а также д) фосфорилированные и ж) окисленные производные как свободного cTnI, так и его и) двойных и к) тройных комплексов. При этом у разных пациентов соотношение концентраций всех этих форм cTnI и его комплексов индивидуальное. И, похоже, при развитии ОИМ, соотношение концентраций этих форм может меняться.

Количественное определение тропонинов базируется на моноклональных антителах, узнающих различные эпитопы. Таких эпитопов может быть весьма много. Более того у разных пациентов они могут разными, а у одного и того же пациента соотношение этих эпитопов может меняться в течение развития ОКС и, не исключено, может быть различным при повторных ОКС. Кроме того, могут быть эпитопы, чья эффективность может зависеть от гепарина, от наличия гетерофильных антител, от связывания аутоантител. Таким образом, «в лице тропонина» мы имеем анализ «с тысячью лиц», выражение которых может меняться от пациента к пациенту и «от часа к часу».

Такая эпитопная вариабельность и динамичность гетерогенной популяции циркулирующих тропонинов приводит к тому, что различные производители тропониновых тестов, чтобы улучшить их чувствительность, включают в тест все большее количество различных антител. В итоге, тесты различных производителей имеют: а) разные показатели чувствительности, б) разные значения 99-ой перцентили и в)

разные значения диагностических уровней. Некоторые hs-cTnI тесты показывают, что нормальные уровни тропонина у мужчин и женщин — разные, а другие такой разницы «не видят». Полагается, что «для диабетиков и для пожилых лиц должны быть отдельные пограничные уровни hs-cTn тестов, и более того, разные для тестов различных производителей».

В целом, *«все эти данные показывают, что сравнение абсолютных концентраций тропонинов, полученных с помощью тестов различных производителей, невозможно»*. Но, может быть, возможна международная стандартизация hs-cTn тестов? Например, с помощью референтных материалов, утвержденных международным сообществом экспертов? На этот счет есть две точки зрения: сдержанно оптимистическая и реалистическая. Сдержанно оптимистической придерживается рабочая группа Международной Федерации Клинической химии (IFCC) по стандартизации кардиального тропонина I, считающая, что такая стандартизация возможна. Статья, опубликованная от имени этой группы, так и называется: «Отнеситесь к этому просто: стандартизация кардиального тропонина I сложна». Реалистическая точка зрения приведена в статье, расположенной рядом: «Стандартизация определения кардиального тропонина I: при моей жизни этого не случится».

Кроме причин, приведенных выше (гетерогенность и непостоянство популяции изоформ cTnI и его 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 не совпадают.

### **Плата за высокую чувствительность**

Плата за высокую чувствительность — компромисс между несомненной пользой выявления ИМ в самые первые часы и тем, что наблюдаемое повышение hs-cTn может быть вызвано не ИМ, а, например, неишемическим некрозом кардиомиоцитов, который, в свою очередь, может быть связан с большим количеством других патологий.

Уж не проще ли использовать традиционно высокие пограничные уровни тропонинов, имеющие большую специфичность по отношению к ОИМ? Однако такой подход, *«хотя и делает жизнь кардиологов легкой, но подвергает опасности жизнь пациентов с ранними ОИМ или с другими случаями некроза миоцитов, которые при традиционных пограничных уровнях cTn останутся незамеченными»*.

### **Серийные измерения hs-cTn повышают специфичность**

Если повышенный при первом измерении уровень hs-cTn вызван: а) стабильными заболеваниями коронарных артерий; б) хронической сердечной недостаточностью; в) нестабильной стенокардией; г) неишемическими и другими некардиальными причинами, то при измерении через 3 ч уровни hs-cTn повышаться не должны.

Полагается, что при серийных измерениях последовательное повышение уровня hs-cTn (выше пограничного) *четко указывает на развитие ИМ*. Постоянно повышенный hs-cTn указывает на другие причины.

Многokrатно показано, что диагностические алгоритмы измерения дельты (разницы концентраций) hs-cTn улучшают диагностическую специфичность, но могут: а) снижать диагностическую чувствительность и б) увеличивать время, необходимое для подтверждения или исключения диагноза ИМ.

Например, при использовании hs-cTnI теста Vitros ES cTnI измерение через 6 ч повысило диагностическую специфичность с 77% до 91%, но понизило чувствительность с 94% до 75%. При использовании тестов hs-cTnT и hs-cTnI было показано, что абсолютные значения дельты (интервал измерений 2 ч) для hs-cTnT составляли 7 нг/л, а для hs cTnI — 20 нг/л и имели более высокую специфичность, чем относительные значения.

Аналогичные результаты, опубликованные в 2012 г., также свидетельствуют о том, что абсолютные значения дельты теста Roche hs-cTnT лучше относительных. Абсолютная дельта, составлявшая 9,2 нг/л (интервал 6 ч) дискриминировала ОКС от не-ОКС со специфичностью 90%, а относительная со специфичностью 75%. Поэтому полагается, что относительное значение дельты, составляющее 20% и рекомендованное американской Национальной академией клинической биохимии, не является столь же эффективным, как абсолютные значения дельты, оптимизированные для конкретных hs-cTn тестов конкретных производителей.

В целом, *«... как для лабораторий, так и для клиницистов критичным является следующее положение: конкретные абсолютные значения дельты, полученные с помощью теста Roche hs-cTnT нельзя прямым образом использовать в лаборатории, которая измеряет hs-cTn с помощью другого теста, как при использовании платформы того же самого производителя, так и другого. Важно знать, что каждый конкретный hs-cTn тест нуждается в специальном определении именно его абсолютных и относительных значений дельты»*. Считается, что для каждого теста абсолютные и/или относительные значения дельты должны быть определены в интервалах 03 ч, 36ч и 06ч. Это должно сократить время, необходимое для исключения ОИМ с 6 ч до 3.

В целом, алгоритм серийных измерений hs-cTn «существенно смягчает главную озабоченность клиницистов, связанную с высокочувствительными тропонинами».

## Основная клиническая ценность hs-cTn тестов

В общем, клиническая ценность hs-cTn тестов включает их измерение: а) для выявления в общей популяции лиц с субклиническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, б) для оценки неблагоприятных исходов при стабильных заболеваниях коронарных артерий, в) при поступлении пациентов с признаками ОКС [2-5]. Риск летальности, связанный с повышенным hs-cTnT, присутствует на всем спектре тяжести ОКС, а также при состояниях, не связанных с кардиальными причинами. Учитывая, что повышенные уровни hs-cTn — предиктор неблагоприятных исходов *при любых этиологиях*, диагностическая ценность hs-cTn может включать и такие патологические состояния, как ХПН и ОПН, сепсис, легочная эмболия, контузии, химиотерапия, тяжелые физические нагрузки (спортивная и военная медицина), и др. состояния, при которых повышаются уровни тропонинов.

*Главная клиническая ценность hs-cTn тестов — это значительное повышение эффективности диагностики при поступлении пациентов с клинической картиной, характерной для ОКС, при отсутствии признаков ИМ ST на ЭКГ и с cTnI >100 нг/л (0,1 нг/мл).*

Для пациентов с указанными характеристиками hs-cTn это *ранний маркер развития ИМ*, который, по сравнению со «стандартным» тропониновым тестом, в течение 3-6 ч: а) исключает диагноз ИМ с вероятностью 100%, б) устанавливает диагноз ИМ без подъема сегмента ST с вероятностью 95% и, в целом, в) выявляет большее количество пациентов с ИМ без подъема сегмента ST, чем обычные cTn тесты.

«Внедрение hs-cTn для триажа пациентов с подозреваемым ОКС улучшит раннюю диагностику ИМ без подъема сегмента ST и, в конечном счете, повысит количество диагнозов ИМ без подъема сегмента ST и снизит количество диагнозов нестабильной стенокардии».

В целом, *переход от «обычных» тропониновых тестов на высокочувствительные приводит к реклассификации значительного процента пациентов, имевших при поступлении признаки ОКС и первичный диагноз нестабильная стенокардия, в диагноз ИМ без подъема сегмента ST. А это, при проведении адекватных мероприятий, снижает количество повторных ИМ в 2,5 раза, а летальность в 1,9 раза (наблюдение 1 год)*».