



**№2-3 (46) сентябрь 2013**

# КЛИНИКО - ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНСИЛИУМ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор:

**Эмануэль В. А.**, д. м. н., проф.

Заместители главного редактора:

**Зыбина Н. Н.**, д. б. н., проф.

**Сухоруков В. С.**, д. м. н., проф.

Директор редакции:

**Чердниченко Д. В.**, к. м. н.

Зав. редакцией:

**Эмануэль Ю. В.**, к. м. н.

Редактор перевода:

**Филиппова Н. А.**, к. м. н.

Ответственный секретарь:

**Джавлах Е. С.**

Адрес редакции:

**197022, Санкт-Петербург,  
ул. Льва Толстого, д. 6/8**

Телефон редакции:

**(812) 233 97 26**

Эл. почта:

**ejvcons@mail.ru**

Журнал зарегистрирован

в Федеральной службе

по надзору в сфере связи,

информационных технологий

и массовых коммуникаций

(Роскомнадзор)

Свидетельство о регистрации:

ПИ №ФС77-38698 от 22.01.2010

Учредитель:

**ГОУ ВПО «СПб Государственный**

**медицинский университет**

**им. акад. И. П. Павлова**

**Федерального агентства**

**по здравоохранению**

**и социальному развитию»**

(197022, Санкт-Петербург,

ул. Льва Толстого, д. 6/8)

Журнал издается при поддержке

**ООО «АкваТест СПб»**

Решением Методического Совета

СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова

от 04.10.2010 журнал является

учебно-методическим пособием

для всех кафедр университета

при реализации циклов повышения

квалификации на ФПО.

Подготовка к печати и печать:

ООО «Издательско-

полиграфическая

компания «КОСТА»,

тел. **(812) 445 10 02**

Санкт-Петербург,

Новочеркасский пр., д. 58

Тираж 2000 экз.

Заказ № 305

Революционные преобразования в области естественно-научных дисциплин, внедрение наукоемких технологий в медицину, Национальные программы модернизации здравоохранения существенно повысили эффективность и качество медицинской помощи по широкому спектру патологических состояний.

Интенсификация процессов медицинской деятельности требует все большей кооперации медицинских работников различных специальностей. По существу, медицина переходит на «бригадный» метод реализации профессиональных компетенций при оказании помощи конкретному пациенту.

В этих условиях лабораторная диагностика выходит на передовые позиции, обеспечивая клинициста объективной информацией о состоянии организма пациента, располагая для этого широким спектром биомаркеров.

Однако для получения разнообразных сведений для формирования лабораторных симптомов и синдромов специалисты лабораторной медицины используют различные аналитические технологии, выбор которых подчас определяется конкретной клинической задачей. Таким образом, только продуктивный диалог клинициста и специалиста *in vitro* диагностики может обеспечить медицинскую информативность и экономическую целесообразность применения наукоемких технологий лабораторной медицины.

В этой связи материалы, издаваемые в научно-практическом журнале «Клинико-лабораторный консилиум», успешно развивают диалог специалистов различных направлений клинической медицины с лабораторией.

Главный специалист Министерства здравоохранения  
Российской Федерации по клинической лабораторной диагностике,  
председатель Профильной комиссии МЗ РФ  
по клинической лабораторной диагностике, профессор

*Кочетов*

Кочетов А.Г.



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

**В. В. ВЕЛЬКОВ**

ЗАО «ДИАКОН», Московская обл., г. Пушкино

**Резюме.** Обзор информации, касающейся проблем высокочувствительных измерений циркулирующих концентраций кардиальных тропонинов и интерпретации их результатов. Внедрение этих тестов приводит к раннему выявлению большего количества ИМ, в особенности ИМ без элевации ST (ИМБСТ), чем диагностика, основанная на стандартных тропониновых тестах. В итоге значительная часть диагнозов, которые ранее неправомерно классифицировались как нестабильная стенокардия, с помощью высокочувствительных тропонинов реклассифицируется как ИМБСТ. Многочисленные исследования показали, что большая часть пациентов, поступающих с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС), имеют повышенные уровни тропонинов, вызванные неишемическими причинами, связанными со структурными повреждениями миокарда различной этиологии. Примерно 75% лиц, поступающих с подозрением на ОКС, вообще не имеют повышенных уровней тропонинов. Из оставшихся 25% с повышенными высокочувствительными тропонинами — примерно половина имеют ишемическое повышение тропонинов, а другая половина — неишемическое. Более того, при равной степени повышения высокочувствительных тропонинов риск летальности у пациентов с неишемически повышенными тропонинами почти в два раза выше, чем при их ишемическом повышении.

Таким образом, кроме раннего выявления большего количества пациентов с ИМБСТ, высокочувствительные тропонины выявляют еще большее количество лиц с неишемическими структурными повреждениями миокарда, имеющими риск летальности, в два раза превышающий таковой у лиц с ишемическими повышенными высокочувствительными тропонинами. Приводятся международные рекомендации по дифференциальной диагностике ишемического и неишемического повышения высокочувствительных тропонинов, алгоритмы интерпретации измерений и проблемы, связанные с соответствующей терапией.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, высокочувствительные тропонины, неишемическое повышение тропонинов.

## ISCHEMIC AND NON-ISCHEMIC ELEVATION OF HIGH SENSITIVITY TROPONINS: INTERPRETATION, RISK ASSESSMENT, THERAPY

**VELKOV V.V.**

CJSC "DIAKON", Moscow Region, City of Puschino

**Summary.** Here is presented a review of available literature about problems of high sensitivity detection used to measure concentration of circulating cardiac troponins as well as interpretation of its results. Introduction of such assays let to detect a high number of patients with myocardial infarction, in particular, a Non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) compared to approaches based on standard troponin tests. As a result, a substantial part of diagnoses used to be wrongfully classified as unstable angina may now be reclassified as NSTEMI owing to a high sensitivity troponin assay. Numerous studies have showed that a large number of patients with suspected acute coronary syndrome (ACS) admitted to the hospital have elevated levels of troponins due to nonischemic causes related to structural myocardial injuries of different etiology. About 75% of patients suspected with ACS do not have elevated troponin concentrations at all. The rest of 25% of patients with elevated high sensitivity troponins is divided into two halves where approximately 50% of them have ischemic increase of troponins and another 50% — of nonischemic origin. Moreover, while degree of elevation of high sensitivity troponins is the same, however, patients with nonischemic elevated troponins have almost 2 times higher lethality risk compared to patients with ischemic elevations of troponins.

Thus, apart from early detection of increasing numbers of patients with NSTEMI high sensitivity troponin assay let to detect even more individuals with nonischemic structural myocardial injuries who have a 2-fold higher lethality risk compared to people with ischemic elevated high sensitivity troponins. Recommendations developed by international scientific community on conducting a differential diagnosis of ischemic and nonischemic elevation of high sensitivity troponins are discussed including interpretation algorithms for measurements as well as problems for applying a proper therapy.

**Key words:** myocardial infarction, High Sensitivity Troponins, non-ischemic elevation of troponins.

### Данные для корреспонденции

Вельков Василий Васильевич, к. б. н., директор по науке ЗАО «ДИАКОН»,  
142290, Московская обл., г. Пушкино, пр. Науки, 5, тел.: (905) 501-82-05, e-mail: vvv@diakonlab.ru

**Международные диагностические критерии инфаркта миокарда: 1978, 2000, 2007, 2012...**

33 года прошло с тех пор, когда Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила стандартизованные диагностические критерии ИМ [1]. За это время был достигнут значительный прогресс в разработке чувствительных и специфичных кардиомаркеров. И каждая стадия этого прогресса была связана с новой формулировкой всеобщих критериев инфарктов миокарда ИМ (universal definitions), сделанных в 2000, 2007 и в 2012 гг., см. обзоры [2, 3].

**Текущие диагностические критерии ИМ: ишемия, связанная и не связанная с ОКС**

Ныне действующее третье всеобщее определение ИМ (4) устанавливает следующие типы ИМ (рис. 1):

- ИМ тип 1. Спонтанный ИМ, связанный с ишемией вследствие первичного коронарного события (эрозия и/или разрушение, растрескивание или расслоение бляшки); этот тип считается связанным с ОКС;
- ИМ тип 2. Вторичный ИМ, связанный с ишемией, вызванной недостатком кислорода, например, при коронарном спазме, коронарной эмболии, анемии, аритмии, гипер- или гипотензии; этот тип считается не связанным с ОКС;
- ИМ тип 3. Внезапная коронарная смерть (включая остановку сердца), часто с симптомами предполагаемой ишемии миокарда — ожидаемой новой элевацией

ST и новой блокадой левой ножки пучка Гиса, выявлением свежего тромба коронарной артерии при ангиографии и/или аутопсии, а также смерть, наступившая до получения образцов крови или перед повышением концентрации маркеров;

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

При этом предусматривается, что основным лабораторным средством для диагностики ИМ является высокочувствительное определение циркулирующих концентраций кардиальных тропонинов hscTnT или hscTnI (hs – high sensitive, высокочувствительный, англ.) (4).

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



Рис. 1. Типы ИМ и их патофизиологические характеристики [5]

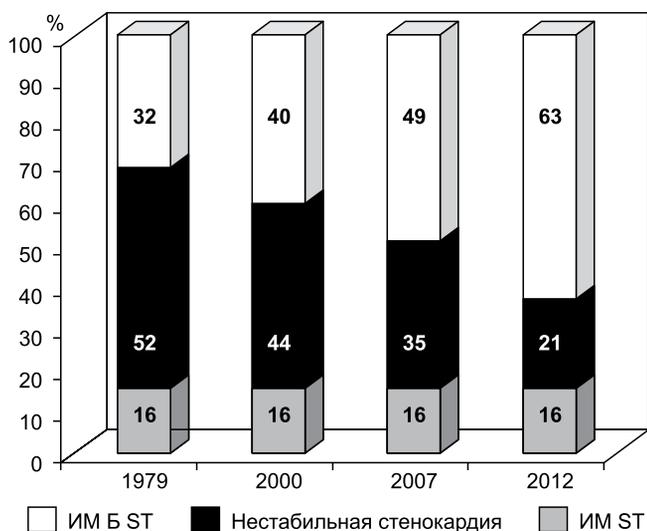


Рис. 2. Изменение доли диагнозов: ИМ с элевацией ST сегмента (ИМСТ), ИМБСТ и нестабильная стенокардия среди пациентов, поступающих с подозрением на острый коронарный синдром, в зависимости от диагностических критериев ИМ: 1979 — критерии ВОЗ, 2000 — первое всеобщее определение ИМ, 2007 — второе, 2012 — третье [6]

Причина, из-за которой были предложены первое и второе всеобщие определения ИМ, рекомендовавшие преимущественное определение тропонинов, была следующей: тропонины выявляют большее количество случаев ИМ, чем ККМБ (креатинкиназа, изоформа МБ).

Недавно опубликованы результаты анализа эффективности диагностики ИМ с помощью трех различных критериев. Такими критериями были: 1) типичные симптомы и персистенция элевации ST сегмента или блокада левой ножки пучка Гиса — «ИМСТ критерий»; 2) повышение КК МБ и типичные симптомы ишемии — «КК МБ критерий» и 3) повышение сTnI и типичные симптомы ишемии — «сTnI критерий». Было показано, что критерии ИМ согласно элевации ST сегмента и повышению активности КК МБ не выявляют значительное количество пациентов, имеющих в течение 10 лет высокий риск летальности, в то время как тропонины дополнительно выявляли значительное количество случаев ИМБСТ, с помощью КК МБ не выявляемых. В целом, «в популяции с широким спектром ОКС первое всеобщее определение ИМ, основанное на измерении тропонинов, повышало количество диагнозов ИМ на 25%» [7]. Высокочувствительные тропониновые тесты выявляют еще большее количество случаев ИМБСТ, чем т. н. «стандартные». В итоге значительное количество пациентов, у которых на основании стандартных сTn тестов диагностируется нестабильная стенокардия, с помощью высокочувствительных будут отнесены к группе с ИМБ ST.

Весьма показательны в этой связи результаты двух проспективных исследований, направленных на выяснение клинических последствий внедрения в практику hscTnI тестов. В первой фазе исследования [8] наблю-

дали 1038 пациентов, поступивших с признаками ОКС. Измеряли сTnI, тест Abbott Architect, 99-я перцентиль — 0,012 нг/мл, коэффициент вариации (КВ) — 20,8%. Диагностическим уровнем для ИМ считали > 0,20 нг/мл, и пациентам с диагнозом ИМ, поставленным согласно этому критерию, проводились соответствующие мероприятия. Во второй фазе (1054 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 кардиоваскулярная 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) (8). В следующем проспективном исследовании (наблюдались 2092 пациента, имевших при поступлении признаки ОКС) пограничным для ИМ считали прежний уровень — 0,05 нг/л. Однако в течение года регистрировали исходы и у пациентов, у которых при поступлении hscTnI был ниже пограничного и находился в диапазоне от 0,012 (99-я перцентиль) до 0,049 нг/мл. Пациенты с уровнями <0,050 и >0,012 нг/мл полагались не имеющими ИМ. Оказалось, что «снижение диагностического уровня hscTnI до 99-й перцентили повышает количество выявленных пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов и повышает количество диагностируемых ИМ на 47%» [9].

*Существенно, что измерение концентраций тропонина T и тропонина I дает практически идентичную клиническую информацию, и выбор между этими тестами обычно зависит от того, какое оборудование и какой поставщик будут выбраны для центральной лаборатории. По патентным причинам сTnT тесты выпускаются только одним производителем, тесты на сTnI — разными. В настоящее время (июнь 2013 г.) в США система медицинского страхования Medicare платит за измерение уровня высокочувствительного тропонина 13–18 долларов [10].*

### Почему hscTn тесты выявляют те инфаркты, которые ранее не выявлялись?

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

Если тест высокочувствительный и минимально определяемые концентрации — низкие, зону мионекроза можно зафиксировать в самом начале ее развития и это развитие остановить. Однако, когда такие тесты в 2006–2007 гг. были созданы, оказалось, что они определяют тропонины и у практически здоровых людей, не имеющих очевидных ни кардиальных, ни других патологий, способных повышать тропонины. В результате появился новый термин «нормальный уровень тропонина», «тропонин-отрицательных» не стало, см. обзоры [6, 10–14].

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

#### Механизмы нормального выхода тропонинов в циркуляцию

Полагается, что в норме причины выхода тропонинов в кровотоки могут быть следующими [15, 16]:

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

2) *высвобождение продуктов протеолитической деградации тропонинов из миоцитов*. Такой процесс может происходить без гибели миоцитов и без нарушения целостности их клеточных мембран. В результате протеолиза образуются мелкие фрагменты тропонинов, которые проходят через клеточные мембраны;

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

4) *образование и высвобождение мембранных везикул*;

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

6) *апоптоз, или запрограммированная смерть клеток*. Апоптоз при сохранении целостности клеточных мембран связан с активацией каспаз, вызывающих деградацию структурных белков миокарда. Это может приводить к выходу тропонинов и их фрагментов в кровотоки [15, 16].

#### Механизмы выхода тропонинов при ишемии

**Транзиторная ишемия.** Как оказалось, транзиторный выход тропонинов в циркуляцию наблюдается у здоровых лиц при интенсивных физических нагрузках,

например, после марафонских забегов [17]. После финиша уровни hscTn возвращаются к норме через 72 ч [18]. Повышаются тропонины и при стресс-тестах, проводимых пациентам со стабильными заболеваниями коронарных артерий, при этом такое повышение прямым образом связано с тяжестью ишемии, присутствующей у конкретного пациента [19].

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

При повреждениях и напряжениях миокарда различной этиологии «миофибрильный» и «цитозольный» тропонины выходят в кровь. Но с разной кинетикой. Цитозольный пул выходит в кровотоки при раннем развитии повреждений миокарда. Высокочувствительные hscTn тесты фиксируют именно этот ранний выход цитозольных тропонинов в кровотоки и отражают динамику этого процесса. Следующий и относительно длительный выход тропонинов уже из разрушенных миофибрилл связан с более серьезными повреждениями миокарда, которые, чем тяжелее, тем более необратимы [20, 21].

Считается, что «выход тропонинов из структурного пула — это показатель клеточной смерти, а выход тропонинов из цитозольного пула может быть связан как с обратимыми, так и с необратимыми повреждениями» [16].

**Нарушение перфузии.** Связаны ли повышенные уровни hscTnT у пациентов, поступающих с признаками ИМ, с нарушениями перфузии, выявляемыми с помощью имаджинга, в частности, с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) и компьютерной томографической ангиографии (КТА)? Наблюдалось 117 лиц (средний возраст 55 лет), поступивших с подозрением на ОКС, из которых 42 индивида (36%), согласно данным ОЭКТ и КТА, были признаны не имеющими кардиальной патологии. У этих индивидов уровни hscTnT составляли 3,58 нг/л против 5,63 нг/л у лиц с ОКС, а уровни высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) 0,82 мг/л против 1,93 мг/л соответственно [22].

Другое исследование проводилось при наблюдении 138 пациентов (возраст 54 года +/- 11 лет), поступивших с острой сердечной болью, которым (находящимся в состоянии покоя: отсутствие физических нагрузок) проводилось однократное измерение hscTnT. Нарушения перфузии выявлялись с помощью ОЭКТ (64 среза), а тяжесть заболеваний коронарных артерий — с помощью КТА. Оказалось, что у пациентов с нарушенной перфузией, выявляемой ОЭКТ, уровни hscTnT составляли 9,41 нг/л против 4,89 нг/л у пациентов с нормальной картиной ОЭКТ. Чувствительность hscTnT для выявления нарушенной перфузии согласно ОЭКТ составляла

80–90%, отрицательное предиктивное значение — 96%. При этом повышение hscTnT было связано также с тяжестью коронарного атеросклероза, выявляемого с помощью КТА. Авторы полагают, что «у пациентов с острой сердечной болью уровень hscTnT, измеряемый в состоянии покоя, является предиктором нарушения миокардиальной перфузии и тяжести заболеваний коронарных артерий» [23].

Что касается оценки остаточной реперфузии после перенесенного ИМ, есть данные, что в течение одного дня после ИМ кинетика выхода тропонинов (стандартный тест) из цитозольного пула связана с интенсивностью остаточной реперфузии и с размером зоны инфаркта и, таким образом, эта кинетика может служить показателем эффективности проводимых мероприятий и качества восстановления микроциркуляции в зоне ОИМ.

Как отмечалось, выход в циркуляцию структурного пула тропонинов — это результат уже необратимой деградации контрактильного аппарата, после острого коронарного события такая деградация может продолжаться в течение двух недель. Уровни cTn, измеряемые в течение 2–4 суток после ИМ, отражают деградацию саркомер и коррелируют с обширностью зоны ИМ, определяемой с помощью гистопатологии и имаджинга [21].

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

### **В кровотоке циркулирует смесь различных тропонинов, их комплексов и продуктов, их модификации и деградации**

Многолетние исследования показали, что после выхода из миокарда тропонины циркулируют как: индивидуальные молекулы cTnT и cTnI; бинарные комплексы cTnI-cTnC и тройные комплексы cTnI-cTnC-cTnT. Более того, при ИМ в крови присутствуют продукты протеолитической деградации тропонинов и также фосфорилированные и окисленные формы как индивидуальных тропонинов, так и их комплексов. При этом у разных пациентов соотношение концентраций всех этих форм cTnI и cTnT и их комплексов индивидуальное и может зависеть от тяжести и длительности ишемии [24–27].

Таким образом, «в лице тропонина» мы имеем анализ «с тысячьо лиц», выражение которых может меняться от пациента к пациенту и «от часа к часу» [28].

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

альные и нативные молекулы cTnT и cTnI, а их комплексы и продукты их деградации и модификации, в которых могут отсутствовать те эпитопы, к которым были получены моноклональные антитела, применяемые для тестирования. Разумеется, для высокочувствительного определения концентрации «аналита с тысячьо лиц» применяют диагностические реагенты, содержащие не тысячи различных моноклональных антител, но обычно около десятка и более. Еще одна трудность — эффективность связывания моноклональных антител с эпитопами может зависеть от наличия гетерофильных антител, от аутоантител и т. д. [29, 30].

В целом, такая эпитопная вариабельность и динамичность гетерогенной популяции циркулирующих тропонинов привела к тому, что различные производители, чтобы улучшить чувствительность, включают в hscTn тесты большое количество различных моноклональных антител, узнающих различные эпитопы, которые могут находиться в различных тропониновых комплексах и в продуктах их деградации и модификации. В итоге тесты различных производителей имеют: 1) разные количественные показатели чувствительности (нижний предел определения), 2) разные значения 99-й перцентили и 3) разные значения диагностических уровней. Поэтому значения уровней, соответствующих 99-й перцентили, являются специфическими и индивидуальными для различных диагностических тестов различных производителей. Так, значение 99-й перцентили теста hscTnI Singulex Erenna — 8,0 нг/л; теста hscTnI Abbott ARCHITECT — 12 нг/л; теста hscTnT Roche — 14 нг/л; теста hscTnI PATHFAST Mitsubichi — 20 нг/л; теста hsTnI ADVIA Centaur Siemens — 40 нг/л [см. обзоры 2, 3, 10–14]. В итоге «сравнение абсолютных концентраций тропонинов, измеренных с помощью тестов различных производителей, невозможно» [31].

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

hscTn тесты классифицируются по степени их чувствительности, т. е. согласно проценту лиц нормальной популяции, у которых определяется концентрация cTn ниже верхнего предела нормы (99-й перцентили). Лучший тест уровня 1 (или «стандартный», не высокочувствительный) обнаруживает тропонин у < 50% здоровых лиц. Тест уровня 2 (первое поколение hs тестов) — у 50–75%; уровня 3 (второе поколение hs тестов) — у 75–95%. Тесты четвертого уровня (третье поколение hs тестов) — у > 95% «здоровых» лиц [32].

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

### Проблема 99-й процентиля

Какие факторы влияют на уровень hscTn в общей популяции? Иначе говоря, какая популяция может быть референсной? В данный момент информация о том, какие именно факторы могут влиять на популяционные уровни hscTn, только начинает накапливаться. Исходно уровень сTnT (тест Roche hscTnT), соответствующий 99-й процентилю нормальной популяции, был установлен как 14 нг/л, при этом популяцию составляли практически здоровые индивиды возрастом от 20 до 70 лет [33]. Однако типичные пациенты, поступающие с признаками ОКС, — это пожилые люди. И весьма часто с большим количеством сопутствующих заболеваний, включающих гипертензию, сахарный диабет, хронические болезни почек и др. [34]. Действительно, у 22% практически здоровых лиц возрастом более 70 лет обнаруживаются повышенные (> 99-й процентиля) уровни hscTnI [35, 36].

Закономерный вопрос: каким должен быть уровень 99-й процентиля для пожилых пациентов? В многоцентровом исследовании у 406 лиц разного возраста, поступивших с признаками ОИМ, эффективность пограничного уровня hscTnT (99-я процентиля — 14 нг/л) для дискриминации между ОИМ и «не ОИМ» составляла: для лиц < 70 лет имела чувствительность — 88%, специфичность — 86%; для лиц > 70 лет чувствительность — 98%, специфичность — 49%. Для лиц старше 70 лет оптимальный пограничный уровень для ОИМ составлял 54 нг/л, что соответствует четырехкратному верхнему референсному уровню или (99-я процентиля × 4), чувствительность — 79%, специфичность — 96%. Для пациентов моложе 70 лет — 17 нг/л, чувствительность 88%, специфичность 90% [37]. В другом исследовании у пациентов возрастом старше 75 лет пограничный уровень hscTnT, равный 86,8 нг/л (99-я процентиля × 6), снижал количество ложноположительных диагнозов почти на 90% [38].

В специальном исследовании было установлено, что при поступлении с подозрением на ОКС у пациентов возрастом до 75 лет преобладали диагнозы ОКС и ИМ-БСТ, а у тех, кому за 75, — «не ОКС». Доля пациентов с повышенным hscTnT составляла у пациентов старше 75 лет 89,1%, а у пациентов моложе 75 лет — 73,3%, отношение рисков (ОР) — 1,2. При этом, как указывалось, у более молодых пациентов hscTnT был повышен преимущественно из-за ОКС, а у пожилых пациентов — из-за «не ОКС», ОР — 1,3. Оптимальный пограничный уровень для диагноза ИМБСТ у пациентов моложе 75 лет составлял 12,9 нг/л, а для пациентов старше 75 лет — 32,9 нг/л (в 2,5 раза выше) [39].

В проспективном исследовании CHS (Cardiovascular Health Study) индивидов с исходно измеренными уровнями hscTnT наблюдали в течение от 2 до 3 лет. Обнаружилось, что повышение hscTnT в течение наблюдаемого периода на 50% было связано с повышением риска смертности и сердечной недостаточности, а снижение — с по-

нижением риска. Это свидетельствует о том, что риск, связанный с повышенными уровнями hscTn, является модифицируемым [40]. Таким образом, значения верхнего референсного уровня hscTn для пожилых пациентов должны быть более высокими. Очевидно, что повышение тропонинов, связанное с возрастом, вызывается не острыми ишемическими причинами. Действительно, тропонины — биомаркеры, специфические для миокардиальных повреждений, но не специфические по отношению к их механизмам. Повышение тропонинов может быть и неишемическим и иметь много разных причин.

Основной критерий, отличающий ишемическое от неишемического повышения тропонинов: динамика тропонинов после поступления пациента. Ишемическое повышение, связанное с острым коронарным событием (тромб, спазм и др.), отражается в повышении тропонинов, связанном с увеличением зоны мионекроза, расположенной дистально по отношению к повреждению, неишемическое характеризуется постоянно (хронически) повышенной концентрацией тропонинов [5, 41].

### Неишемическое повышение hscTn

Какая доля пациентов, поступающих с подозрением на ИМ, имеет неишемическое повышение тропонинов? В раннем исследовании было обнаружено, что среди 2944 лиц, поступивших с признаками ИМ, только 23,8% имели повышенный hscTnI. Из них 20,4% имели ИМ типа 1, а 9,1% — ИМ типа 2. У 65,8% пациентов, имевших повышенный hscTnI, ИМ диагностирован не был [42]. В другом исследовании обнаружилось, что среди пациентов, поступивших с загрудинной болью, только 15% имели hscTnT выше уровня, диагностического для ИМ, но только 2% из них действительно имели ИМ [43]. Недавно было установлено, что среди 1181 пациента, поступившего с острой сердечной болью, 48,4% имели некардиальные причины болевого синдрома. При этом только 15% пациентов имели повышенные уровни hscTnT (>14 нг/л, 99-я процентиля) и менее 50% всех случаев их повышения можно было объяснить известными кардиальными или некардиальными заболеваниями. С повышенными hscTnT оказались связанными (по мере убывания степени корреляции): возраст, скорость клубочковой фильтрации, гипертензия, предшествовавший ИМ, ХБП [44]. На рисунке 3 представлены соотношения различных диагнозов, среди пациентов, поступивших с подозрением на ИМ [6].

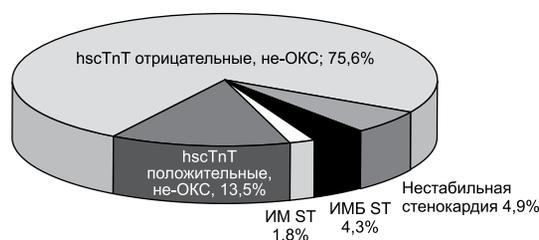


Рис. 3. Диагнозы 3327 пациентов, поступивших в течение 6 месяцев в госпиталь Гейдельбергского университета с признаками ОКС [6]

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

### Имеют ли клиническое значение неишемически повышенные тропонины?

Среди 21 668 пациентов, при выписке имевших повышенные уровни сTn, 57,2% имели патологии, не связанные с ОКС, среди которых наиболее распространены были застойная сердечная недостаточность (1661 пациент) и хронические заболевания коронарных артерий (1648 пациентов). Через год после выписки смертность у пациентов с «не-ОКС повышенными» тропонинами составляла 22,8% и была выше, чем у пациентов с «ОКС повышенными тропонинами», отношение рисков – 1,39 [45]. В специальном исследовании 615 пациентов, в течение 1 года поступивших с сердечными приступами и имевших повышенный hscTnT, были разделены на две группы: группа «ОКС» («тромботическое повышение тропонина») и «не-ОКС» (не тромботическое повышение сTnT). В группе «ОКС» было 53% пациентов, в группе «не-ОКС» – 41%, у 6% лиц диагноз был неопределенный. При этом у «не-ОКС» пациентов смертность как внутриспитальная, так и в течение двух лет была более чем в два раза выше, чем у пациентов с ОКС. Авторы сделали вывод, что *среди пациентов, госпитализированных с подозрением на ОКС, «неспецифическое повышение тропонинов является распространенным и связанным с неблагоприятным прогнозом»* [46]. В недавнем наблюдении 3327 пациентов, поступивших в отделение неотложной кардиальной помощи госпиталя Гейдельбергского университета, оказалось, что только 20% пациентов при поступлении имели уровни hscTnT > 99-й перцентили, среди них у 69% повышенные hscTnT не были связаны с ОКС [6]. На рисунке 4 – смертность от всех причин у пациентов с ОКСБСТ (А) и у пациентов, не имевших ОКС (Б), в зависимости от уровней hscTnT при поступлении. Таким образом, *при одинаково повышенных уровнях hscTnT смертность у пациентов без ОКС в два раза выше, чем у пациентов с ОКСБСТ.*

«Хотя клиницисты часто считают<sup>1</sup> повышенные уровни тропонинов, не связанные с ОКС, не имеющими значения и используют такие термины, как «тропонинемия» или «тропониноз» (troponinemia, troponinosis), такое повышение имеет важное прогностическое значение» [10]. Повышенные при поступлении уровни hs-cTn (> 99-й перцентили), независимо от причины их повышения, являются независимыми предикторами неблагоприятных исходов [4–49].

<sup>1</sup> В подлиннике [10] – «часто опошляют» – frequently trivialize – прим. авт.

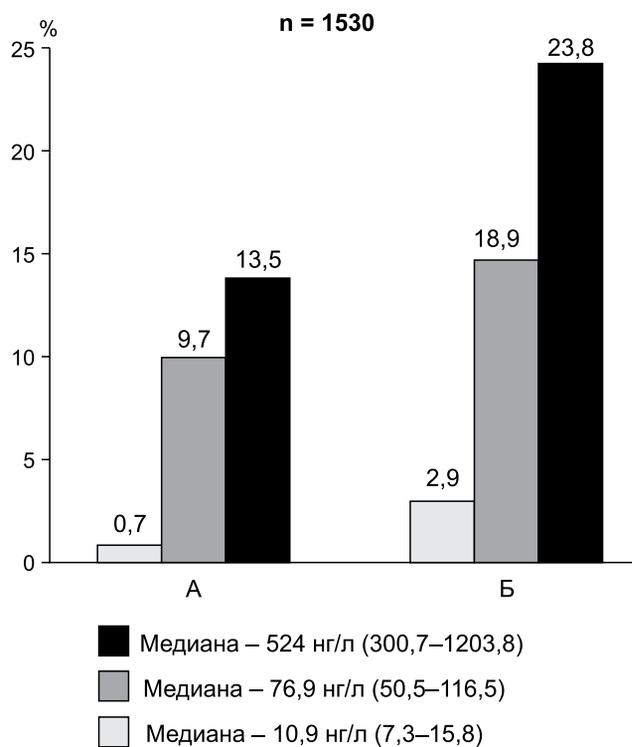


Рис. 4. Общая смертность 1530 пациентов, поступивших с подозрением на ИМ и имевших диагностированный ОКСБСТ (А) и не имевших ОКС (Б). Указаны медианные уровни hscTnT при поступлении. Наблюдение – 6 месяцев [6]

«Все эти данные приводят к выводу, что количество показаний для тестирования тропонинов в ситуациях, отличных от ОКС, будет увеличиваться и что измерения сTn с помощью hscTn тестов всегда должны рассматриваться для стратификации риска не только при ОКС, но и в случаях, не связанных с ОКС» [6].

### С какими патологиями связаны неишемические повышения тропонинов?

**Стабильная стенокардия.** Тропонины «вытекают» из некальцифицированных бляшек. У 128 пациентов со стабильной стенокардией проводилось определение hscTnT и исследование бляшек с помощью КТА [50]. Оценивались: 1) степень коронарной кальцификации; 2) тяжесть стеноза, 3) объем некальцифицированных бляшек; 4) свойства бляшек (мягкие или смешанные, некальцифицированные или кальцифицированные); 5) наличие васкулярного ремоделирования в зонах некальцифицированных бляшек. Оказалось, что у 22,6% из 124 пациентов уровни hscTnT были повышены ( $\geq 14$  пг/мл). Именно у этих лиц были обнаружены следующие корреляции: 1) слабая, но достоверная между hscTnT и степенью кальцификации и 2) множественностью кальцифицированных бляшек. У пациентов с некальцифицированными бляшками уровни hscTnT составляли  $12,6 \pm 5,2$  пг/мл, у пациентов с нормальными сосудами –  $8,3 \pm 2,6$ , у пациентов, имевших только кальцифицированные повреждения, –  $8,8 \pm 3,0$  пг/мл.

Существенно, что у лиц с ремоделированными некальцифицированными артериями были самые высокие уровни hscTnT, составлявшие  $26,3 \pm 6,5$  пг/мл. Это позволяло с высокой точностью с помощью измерения hscTnT идентифицировать пациентов с ремоделированными некальцифицированными бляшками, значение AUC ROC = 90. Авторы полагают, что «источником хронически повышенного тропонина потенциально могут быть хронически молчащие разрывы некальцифицированных бляшек». В свете исследований, выполненных с помощью имаджинга, становится ясным, что у пациентов с ремоделированными некальцифицированными бляшками особенно высок риск развития ОКС. Авторы считают, что хронически повышенный «hscTn может быть маркером уязвимых коронарных повреждений даже при стабильных заболеваниях коронарных артерий» [50].

**Гипертрофия левого желудочка.** При наблюдении 3546 пациентов, имевших различные ССЗ, было обнаружено, что стандартный cTnT был повышен у 0,7% лиц, а hscTnT — у 25,0%. При этом hscTnT был повышен: 1) у 37,1% мужчин и у 12,9% женщин, 2) у 14,0% лиц моложе 40 лет и у 57,6% у лиц от 60 лет и старше. При низких уровнях hscTnT гипертрофия ЛЖ имела место у 7,5%, а при повышенных — у 48,1% лиц. В течение наблюдения (6,4 года) при низких уровнях hscTnT смертность от всех причин составила 1,9%, при высоких — 28,4% [51]. В другом исследовании наблюдались 3679 пациентов со стабильными заболеваниями коронарных артерий и сохраненной фракцией ЛЖ. Наблюдение — 5,2 года. Повышенные уровни hscTn ( $>14$  нг/л) были обнаружены у 11,1% пациентов и оказались связанными с повышенным риском неблагоприятных исходов (кардиоваскулярная смерть, сердечная недостаточность), отношение рисков 2,09, но не с риском ИМ [52].

**Повышенный hscTn и субклиническое «молчащее» повреждение миокарда.** В специальном исследовании наблюдали 300 индивидов, не имевших симптомов ССЗ. Цель — выявление молчащих повреждений миокарда с помощью hscTnT, BNP и имаджинга. У 34% индивидов были выявлены: миокардиальная ишемия, гипертрофия ЛЖ, систолическая дисфункция, диастолическая дисфункция, увеличение левого предсердия. Маркерами, которые выявляли эти патологии, являлись hscTnT и BNP. Наиболее часто выявляемыми были: 1) гипертрофия ЛЖ (29,7%); 2) диастолическая дисфункция (21,3%); 3) увеличения левого предсердия (15,3%); 4) систолическая дисфункция (6,3%) и 5) ишемия (6,3%). Значения AUC ROC для выявления этих патологий составляли 0,78 для всех пациентов, 0,82 для мужчин [53]. В другом исследовании у 98 пациентов (возраст  $62 \pm 7$  лет) со стабильными заболеваниями коронарных артерий измеряли ультрасенситивный uscTnI (Singulex Erenna System, нижний предел определения — 0,4 нг/л, 99-я перцентиль — 10,1 нг/л). Средние уровни uscTnI в исследуемой когорте составляли 6,1 нг/л. У 15% пациентов уровни uscTnI были повышены. Наиболее

повышенными они были у пациентов с молчащей ишемией (17 пациентов) и составляли  $16,1 \pm 23,0$  против  $5,1 \pm 7,9$  нг/л у лиц без ишемии. В целом, уровни uscTnI были связаны с максимальной депрессией ST-сегмента и с общей тяжестью ишемии в течение 24 ч. Авторы заключили, что «концентрации тропонина выше пограничного уровня, рекомендованного для диагностики ИМ, обнаруживаются у 1 из 6 пациентов со стабильными заболеваниями коронарных артерий и частично отражают обратимую молчащую ишемию» [54].

В аналогичном исследовании определяли связь между уровнями hscTnT, NT-proBNP и повышенной массой ЛЖ у 1973 пациентов возрастом  $73 \pm 5$  лет. Показано, что 24,8% лиц имели повышенную массу ЛЖ. Медианные уровни hs-cTnT и NT-proBNP были более повышены у пациентов с повышенной массой ЛЖ, чем у лиц с нормальной массой ЛЖ (hscTnT — 6,6 нг/л против 4,6 нг/л и NT-proBNP — 147 нг/л против 79 нг/л соответственно). При этом повышение уровней hscTnT было связано с повышением тяжести гипертрофии ЛЖ. Таким образом, у пожилых индивидов повышение hscTnT даже в зоне его низких концентраций связано с последующим высвобождением hscTnT в циркуляцию, что отражает молчащие субклинические патофизиологические изменения ЛЖ [55].

**Сердечная недостаточность.** Повышение hscTn, характерное для миокардиального некроза, наблюдается почти у всех пациентов с СН, особенно у лиц с острой декомпенсированной СН. Хотя ИМ типа 1 и является важной причиной декомпенсированной СН и его вероятность должна всегда рассматриваться при поступлении пациентов с ОСН, одно только повышение cTn при СН не может считаться достаточным для постановки диагноза ИМ [56].

В специальном исследовании у 202 пациентов, поступивших с ОДСН и не имевших признаков ИМ, измеряли как стандартный cTnT, так и высокочувствительный hscTnT. Измеряемые уровни cTnT обнаруживались у 56% пациентов, а hscTnT — у 98%. 81% пациентов имел уровни hs cTnT выше 99-й перцентили. Оба теста предсказывали риск смерти (наблюдение в течение 406 дней, медианное значение), при этом значения AUC ROC для cTnT и hscTnT составляли 0,67 против 0,71. Однако у пациентов с cTnT  $< 0,03$  нг/мл, но hs cTnT  $> 20$  пг/мл, был выявлен высокий риск смерти (отношение рисков 4,7). Полагается, что «у пациентов с ОДСН как стандартный, так и высокочувствительный тропонин дают сходную прогностическую информацию, однако у пациентов с низкими уровнями cTnT прогностическую информацию может дать только hscTnT» [57]. В целом, мета-анализ 16 исследований показал, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью повышенные тропонины связаны с повышенным риском смертности, составлявшим 2,85? и с повышенным риском главных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, составлявшим 2,38 [58].

**Тромбоэмболия легочной артерии.** В проспективном наблюдении 156 нормотензивных пациентов с подтвержденной ТЭЛА было обнаружено, что у них были повышены уровни hscTnT, медианное значение 27,2 пг/мл. 64% пациентов имели hscTnT > или = 14 пг/мл. Неблагоприятные исходы в течение 30 дней более частыми были при повышенных значениях hscTnT, уровни которого для дискриминации между пациентами с неблагоприятным и благоприятным прогнозом составляли 71,7 пг/мл против 26,4 [59]. Аналогичные результаты были получены при наблюдении 55 гипертензивных пациентов с установленной ТЭЛА. Повышенные уровни hscTnT были обнаружены у 27,3%, а повышенные уровни стандартного cTnT — у 10,9% лиц. Пять из шести пациентов с уровнями hscTnT > 30 пг/мл умерли в течение наблюдения (12 месяцев) [60].

**Ренальная патология.** Полагается, что у пациентов со сниженной ренальной функцией (от умеренного снижения до диализа и терминальных стадий) повышение уровней тропонинов не связано со снижением их ренального клиренса [61, 62], однако является показателем риска неблагоприятных исходов [63]. Точный механизм повышения тропонинов при ХБП пока не ясен. Считается, что повышенные при ХБП уровни тропонинов в большей степени вызваны сердечной недостаточностью (повышением массы ЛЖ, дисфункцией ЛЖ, повышенными уровнями NT-проBNP), нежели атеросклерозом и ишемией [64].

**Сахарный диабет.** В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) при наблюдении 9661 пациента найдено, что повышенный гликозилированный гемоглобин HbA1c (даже в диапазоне ниже его диагностического уровня для СД) связан с будущим повышением hscTnT, которое обнаруживается через год после повышения HbA1c. При этом такое повышение hscTnT было как у пациентов с СД, так и без СД. Риск повышения hscTnT для лиц с HbA1c от 5,7% до 6,4% составлял 1,26, а для лиц с HbA1c  $\geq$  6,5% — 1,97. Авторы полагают, что «повышенный HbA1c у лиц, не имеющих клинических признаков ССЗ, связан с повышением hscTnT, что свидетельствует о том, что гипергликемия способствует развитию повреждения миокарда еще до своего влияния на развитие клинического атеросклероза» [65].

**hscTn при чрезкожном коронарном вмешательстве.** Многочисленные исследования установили, что повышенные послеоперационные уровни тропонинов связаны с повышенным риском неблагоприятных исходов, включая летальный исход и ИМ. Об этом, в частности, свидетельствует мета-анализ исследований, выполненных с применением стандартных тестов [66]. Мета-анализ исследований, в которых применялись hscTn тесты, показал, что периоперационное повышение тропонина может иметь особенно важное прогностическое значение в тех случаях, когда произошедшие интрапроцедурные осложнения вызвали нарушения кровото-

ка, зарегистрированные с помощью ангиографии [66]. Что касается риска развития ИМ после ЧКВ, то наиболее прогностическими считаются предоперационные уровни hscTn [5]. Так, при наблюдении 2352 пациентов, перенесших плановое или неотложное ЧКВ, было показано, что повышенные предоперационные, но не послеоперационные, уровни тропонинов, прогнозировали долгосрочные неблагоприятные исходы [67]. Сходные результаты были получены и при наблюдении 5847 пациентов, перенесших плановое ЧКВ [68].

**hscTn и некардиальная хирургия.** Многочисленные исследования выявили, что неожиданно высокий процент больных, перенесших некардиальную хирургию, имеет повышенные уровни hscTn, притом как в абсолютных значениях, так и в значениях динамики повышения тропонинов сразу после хирургии. При наблюдении 325 пациентов, перенесших некардиальную хирургию, обнаружилось, что 45% имели повышенные уровни hscTnT, а 22% имели повышение hscTnT более чем на 85% по сравнению с уровнем до операции. Полагается, что такое повышение может быть вызвано стрессом, происходящим как в течение операции, так и после нее, нарушающим баланс снабжения/потребления кислорода [69]. В недавнем исследовании VISION (Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation) наблюдали 15 133 пациента, перенесших некардиальную хирургию. Оказалось что повышенный hscTnT (> 20 нг/л) обнаруживался у 11,6% пациентов и был связан с 30-дневной смертностью следующим образом (отношение рисков): 1) при 20 нг/л — 2,41; 2) при 30–290 нг/л — 5,0; 3) при 300 нг/л и выше — 10,48. 30-дневная смертность пациентов с hscTnT = или < 10 нг/л составляла 1,0%, с hscTnT = 20,0 нг/л — 4,0%, при 30–290 нг/л — 9,3% и при более 300 нг/л — 16,9% [70].

#### Как отличать ишемическое повышение hscTn от неишемического: «дельта подход»

Считается твердо установленным, что ишемическое повышение hscTn связано с острым коронарным событием, при этом такое повышение происходит в течение нескольких часов после поступления пациента с признаками ОКС. Неишемическое повышение характеризуется хронически повышенными hscTn и связано со структурными повреждениями миокарда. Серийные измерения hscTn, проводимые при поступлении с подозрением на ОКС, позволяют надежно отличить ишемическое повышение от неишемического. Как часто и с каким интервалом следует проводить серийные измерения? Следует ли проводить серийные измерения hscTn, если при поступлении его уровни нормальные?

**Нормальный уровень hscTn при поступлении с признаками ОКС диагностического значения не имеет.** В специальном исследовании в течение 1 года наблюдался 1181 пациент, поступивший с загрудинной болью. ОКС был диагностирован у 351 пациента (30%), из которых 187 имели ОИМ и 164 — нестабильную сте-

нокардию. При поступлении hscTnT был нормальным (<14 нг/л) у 112 пациентов с ОКС (32%), включавших 11 больных с ОИМ (6%) и 101 пациента с нестабильной стенокардией (62%). С нормальными уровнями hscTnT были связаны: 1) предшествовавшая терапия статинами, 2) сохраненная ренальная функция и 3) отсутствие элевации ST сегмента. Смертность пациентов с нормальными hscTnT составляла: за 30 дней – 0,0%, за 90 дней – 0,0% и за год – 2,0%. У пациентов с повышенным hscTnT смертность за год составляла 17,5%. Количество ИМ у пациентов с нормальным hscTnT было ниже, чем у больных с повышенным hscTnT [71]. Таким образом, *у одной трети больных, поступающих с ОКС (и имеющих преимущественно нестабильную стенокардию), могут быть нормальные уровни тропонинов. Этот вывод был подтвержден в другом проспективном и многоцентровом исследовании, в котором два года наблюдались 2072 пациента, поступивших с острой сердечной болью. При поступлении проводили высокочувствительное измерение тропонинов с помощью четырех различных тест-систем: hs-cTnT Roche; hs-cTnI Siemens; hs-cTnI Beckman Coulter и hs-cTnI Abbott. Диагностированный ОИМ имели: 1) среди 2072 пациентов, которым измерялся hs-cTnT, – 21,4% 2) среди 1180 пациентов, которым измерялся hs-cTnI Siemens, – 20,0%; 3) среди 1151 пациента, которым измерялся hs-cTnI Beckman Coulter, – 19,7% и 4) среди 1151 пациента, которым измерялся hs-cTnI Abbott, – 20,0%. Вывод: «нормальные уровни hscTn при поступлении не должны использоваться как единственный параметр для исключения ОИМ, так как в 6–23% случаев ОИМ уровни hscTn при поступлении были нормальными» [72]. Таким образом, при поступлении с подозрением на ОКС серийные измерения должны проводиться и тогда, когда результат первого измерения нормальный.*

А если при поступлении уровни hscTn такие низкие, что даже не определяются? Действительно, недавно при наблюдении 703 пациентов, поступивших с подозрением на ОКС, было обнаружено, что 28% из них имели уровни hscTnT < 3 нг/л (предел определения). При этом ИМ был диагностирован у 19% из всех пациентов, но ни у од-

ного пациента с недетектируемыми уровнями hscTnT ИМ диагностирован не был, при этом отрицательное предиктивное значение недетектируемых уровней hscTnT по отношению к ИМ составляло 100% [73]. Сходные результаты были получены и при наблюдении 1818 пациентов с подозреваемым ИМ. Неизмеряемые уровни hscTnI (нижний предел определения 3,4 нг/л) имели 27% больных, при этом отрицательное предиктивное значение недетектируемых уровней hscTnT также составляло 100% [74].

Действительно, все эти данные свидетельствуют в пользу того, что для пациентов с недетектируемыми при поступлении уровнями hscTnI серийные измерения не обязательны, тем не менее, текущие международные рекомендации не предусматривают такого алгоритма. Ведь при поступлении с подозрением на ОИМ цена ложноотрицательного результата гораздо выше ложноположительного.

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

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

Хотя третье всеобщее определение ИМ и требует определения динамики концентрации тропонинов, оно не устанавливает ее количественных критериев. Однако группа экспертов, принимавших участие в его подготовке, в отдельной статье рекомендует оценку относительных значений динамики hscTn: 1) при поступлении, 2) через 3 ч и 3) в случае неясной картины, по решению врача – через 6 ч [79] (рис. 5). Непременное условие – чтобы значение повышения уровня тропонинов было достоверным, коэффициент вариации (разброс измерений) должен быть не более 10%.

Особо подчеркнем, что *если при поступлении с признаками ОКС первое измерение даст результат ниже пограничного (> 99-я перцентиль × 2), тем не менее, серийные измерения следует проводить и в этом случае,*

Таблица 1. Чувствительность и специфичность относительной дельты [14]

Исследование	Дельта за ч	Специфичность	Чувствительность
Aldous S. et al. [75]	≥10% за 2 ч	69%	89,7%
Aldous S. et al. [75]	≥ 20% за 2 ч	56,1%	92,6%
Keller T. et al. [74]	≥ 250% за 3 ч	32,6%	99,6%
Giannitsis E. et al. [76]	≥ 117% за 3 ч	69–76%	100%
Eggers et al. [77]	≥20% за 6 ч	84%	Нет данных
Apple et al. [78]	≥ 30% за 6 ч	75%	90,6%



Рис. 5. Алгоритм серийных измерений hscTn [79]. Подробности в тексте

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

**Абсолютная дельта.** Результаты исследований, посвященных диагностическим характеристикам, приведены в таблице 2

Однако, если считать диагностическими только высокие численные значения относительной и абсолютной дельты, это может снизить чувствительность выявления ИМ, которые могут происходить и при более малых повышениях тропонинов. Другая стратегия ранней диагностики ИМ может быть направлена не на выявление значений hscTn, превышающих диагностический порог,

а на динамику hscTn в диапазоне низких концентраций, не дожидаясь, когда эти концентрации повысятся. Предполагается, что оптимальные алгоритмы и конкретные значения абсолютной и относительной дельты могут быть разными в отделении неотложной помощи в амбулатории. В отделении неотложной помощи, куда поступают пациенты с подозрением на ОКС, целесообразны высокая чувствительность и высокие отрицательные предиктивные значения. Для амбулаторных пациентов важны высокая специфичность и высокие положительные предиктивные значения [14, 82, 83].

#### Интерпретация повышения высокочувствительных тропонинов

Текущие рекомендации по интерпретации повышенных уровней hscTn представлены на рисунке 6 [10].

Таблица 2. Чувствительность и специфичность относительной дельты [14]

Исследование	Дельта	Чувствительность	Специфичность	ОПЗ	ППЗ
Mueller M. et al [80]	9,2 нг/л	89,7%	74,8%	96,5%	48,7%
Reichlin T. et al [81]	7 нг/л	89%	93%	98%	64%

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



Рис. 6. Рекомендации по интерпретации высокочувствительного измерения кардиальных тропонинов при поступлении с подозрением на ИМ [10]

### Следует ли измерять hscTn для скрининга кардиальных патологий в общей популяции и у амбулаторных пациентов?

Как отмечалось, неишемически повышенные уровни hscTn связаны с риском неблагоприятных исходов, и притом более сильно, чем ишемически повышенные hscTn. Насколько оправданным будет измерение hscTn для скрининга? С какой частотой в общей популяции встречаются индивиды с уровнями hscTn выше нижнего предела определения? Для ответа на этот вопрос были проведены три исследования, в которых, в целом, было обследовано более 17 500 лиц [40, 51, 84].

**Общая популяция.** Так, в исследовании Dallas Heart Study (общая популяция, возраст 30–65 лет) таких индивидов было выявлено 25% [51]. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), общая популяция, возраст 54–74 года, — 65% [84]. В исследовании CHS (Cardiovascular Health Study), общая популяция, возраст от 65 лет и выше, — 66,5% [40]. В общем, установлено, что уровни hscTn 1) повышаются с возрастом, 2) у мужчин они выше, чем у женщин, 3) повышены при ХБП, 4) связаны с патологическим ремоделированием миокарда, 5) возрастают параллельно с наличием и тяжестью гипертрофии ЛЖ и 6) систолической дисфункции ЛЖ [51].

Существенно, что предшествовавшие ИМ, стенокардия и коронарный кальций не были связаны с детекти-

руемыми уровнями hscTn. Однако в каждом из проведенных популяционных исследований повышенный hscTn был связан: 1) со смертностью от всех причин, 2) с кардиоваскулярной смертностью, 3) со случаями сердечной недостаточности и, что существенно, эта связь сохранялась после поправок на традиционные факторы риска, такие как ренальная дисфункция, концентрации NT-proBNP и высокочувствительного С-реактивного белка [40, 51, 84, 85].

В недавнем исследовании Framingham Offspring Study, в котором наблюдались 3428 лиц (средний возраст 59 лет), было обнаружено, что количество лиц с детектируемыми уровнями hscTnI составило 81%, при этом хронически повышенные уровни hscTnI были связаны с повышенным риском смертности и сердечной недостаточности, но не с риском ИМ (наблюдение 11,3 года) [86].

**Стабильные заболевания коронарных артерий, сердечная недостаточность.** Действительно, почти у 100% амбулаторных пациентов со стабильными заболеваниями коронарных артерий или с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) уровни hscTn повышены и связаны с повышением риска повторной госпитализации и смертности. Это было обнаружено при исследовании 4053 пациентов с ХСН [87]. При наблюдении в течение 5,2 года 3679 пациентов со стабильными заболеваниями коронарных артерий и сохраненной функцией ЛЖ уровни hscTnT выше нижнего предела опре-

деления обнаружены у 97,7% пациентов, а выше 99-й процентиля — у 11,1%. После поправок на другие прогностические показатели обнаружилась сильная связь между натуральным логарифмом уровней hscTnT и неблагоприятными исходами (повторная госпитализация, смерть, но не ИМ) как у индивидов с уровнями ниже 99-й процентиля, так и у лиц с hscTnT выше таковой [88]. В недавнем исследовании наблюдались 3623 пациента со стабильными заболеваниями коронарных артерий, принимавших ингибитор ангиотензин-превращающего фермента. У 98,5% уровни hscTnI были выше нижнего предела определения. В течение 5,2 года: 203 пациента были повторно госпитализированы или умерли от сердечно-сосудистых причин, 209 пациентов перенесли нефатальные ИМ. Оказалось, что повышенные уровни hscTnI (в четвертой квартили по сравнению с третьей) были связаны с сердечно-сосудистой смертностью и повторной госпитализацией, отношение рисков — 1,88. Авторы считают, что *«у пациентов со стабильными заболеваниями коронарных артерий повышение уровней hscTnI связано с кардиоваскулярным риском независимо от традиционных маркеров риска»* [89].

В другом исследовании уровни hscTnT измерялись у 984 амбулаторных пациентов со стабильными заболеваниями коронарных артерий, у 80,7% были обнаружены детектируемые уровни hscTnT, при этом пациентам проводилось стресс-тестирование (бегущая дорожка, эхокардиография). Исходно повышенные уровни hscTnT, как выяснилось, были связаны: 1) с большей тяжестью индуцируемой ишемии, 2) более тяжелыми изменениями фракции выброса ЛЖ, 3) с нарушением функции левого предсердия, 4) диастолической дисфункцией, 5) массой ЛЖ и 6) со снижением способности к выполнению теста на бегущей дорожке. В течение периода наблюдения (8,2 года; медианное значение) 32,2% пациентов перенесли сердечно-сосудистые события. После необходимых поправок на традиционные факторы риска и на уровни NT-проBNP и hsCRP обнаружилось, что *каждое удвоение уровня hscTnT повышало риск сердечно-сосудистых событий на 37%*. Авторы заключили, что *«у амбулаторных пациентов со стабильными заболеваниями коронарных артерий повышенные уровни hscTnT связаны с множественными нарушениями структуры и функций миокарда и являются предикторами вторичных коронарных событий»*. Авторы полагают, что их данные свидетельствуют о том, что *«уровни hscTnT могут выявлять те элементы риска, которые не определяются существующими методами определения тяжести коронарных заболеваний»* [90].

Так следует ли hscTn использовать для скрининга в общей популяции и для оценки кардиорисков у амбулаторных пациентов? Вот что показало специальное исследование. У 1004 индивидов (возраст от 70 лет и старше) hscTnI измеряли в начале наблюдения и через 5 лет (у 814 лиц). У большинства пациентов медианные уровни hscTnI за 5 лет возросли на 45% и были связаны:

1) с мужским полом, 2) индексом массы тела, 3) сниженным уровнем ЛПВП, 4) повышенным NT-проBNP, 5) с фракцией выброса ЛЖ, и, независимо от других факторов риска, предсказывали общую смертность; отношение рисков — 1,97. Авторы полагают, что *«у пожилых лиц уровни hscTnI со временем повышаются, что является сильным маркером риска смертности»*. По мнению авторов, их данные позволяют считать, что *«hscTnI может быть использован для клинической оценки индивидов в общей популяции»* [91].

Следует учесть, однако, что если лица с хронически повышенными hscTn и амбулаторные пациенты будут при рутинной практике направляться на кардиологическую консультацию и/или на дополнительную диагностику, затраты и потенциальный вред, нанесенные потенциально излишним тестированием, могут быть существенными. Полагается, что проблемы интерпретации и реализации результатов неишемического повышения hscTn, а также возросшие затраты, с этим связанные, и сопутствующие этому тревога и опасения пациентов и клиницистов, в целом, при работе с hscTn тестами могут быть выше, чем при работе со стандартными сTn тестами [14]. Недаром один из недавних обзоров так и озаглавлен: *«Высококчувствительные тропонины — трудные друзья острых коронарных синдромов»* [92].

#### **Проблемы терапии при ишемически и неишемически повышенных высокочувствительных тропонинах**

Должна ли терапия при повышенных hscTn быть такой же, как при повышенных стандартных тропониновых тестах и такой же, как при повышенной КК МБ? Действительно, есть данные, что повышение различных кардиомаркеров отражает различные патофизиологические нарушения миокарда и, тем самым, предопределяет различные стратегии их терапии. В ранних многоцентровых исследованиях (стандартный тропонин) было показано, что «сTn положительные» и «КК МБ отрицательные» пациенты с ИМБСТ имеют такой же риск неблагоприятных исходов, как и пациенты с ИМБСТ, но «КК МБ положительные». Более того, оказалось, что агрессивная терапия «сTn положительных пациентов с ИМ Б СТ» с помощью антагонистов гликопротеина ПВ/ПИА или с помощью проведения раннего ЧКВ улучшает их исходы, однако «сTn отрицательные пациенты» с ОКС пользу от такой стратегии не получали [93, 94]. Данные этих исследований были подтверждены с помощью имаджинга, который выявил сильную связь между образованием тромбов в местах нестабильных повреждений и скоростью повышения стандартного сTnT. Это привело к представлению, что повышенный сTn — это маркер комплексного повреждения артерий и последующей микроэмболизации [95]. Ранние исследования пациентов с ОКС с применением стандартных сTn тестов показали, что пациенты даже с малыми повышениями сTn получают пользу от раннего инвазивного вмешательства [93].

**Ишемическое повышение.** Существующие согласованные рекомендации по терапии ИМ типа 1 и ИМ типа 2 [82, 96], к сожалению, не дают информации о наилучших стратегиях по терапии ИМ типа 2, который вызывается нарушением баланса между поступлением и потреблением кислорода в отсутствие разрыва бляшек.

Индивидуализированный подход к терапии ИМ обычно направлен на терапию патологических состояний, связанных с ИМ 2. Он включает снижение дисбаланса между потребностью и поступлением кислорода. В частности, с помощью приемов, включающих бета-блокаторы, следует контролировать гипертензию и тахикардию. При наличии тяжелой анемии следует провести ее коррекцию. Также, если нет противопоказаний, может быть рекомендован аспирин. Для пациентов с повторной ишемией применение антикоагулянтов и инвазивной терапии должно проводиться после терапии патологии, связанной с нарушением баланса потребления/снабжения кислородом. Однако эффективность этих стратегий для пациентов с ИМ 2 в рандомизированных и контролируемых исследованиях еще не показана [5, 10].

Данных об эффективности раннего инвазивного вмешательства при повышении hscTn пока нет. Однако в исследовании Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) было показано, что у 5011 пациентов, у которых при поступлении был повышен hscTnT > 99-й перцентили и перенесших инвазивное вмешательство, терапия с помощью тикагрелора (антитромбоцитарный препарат) снижала неблагоприятные исходы (смерть, ИМ, инсульт) с 11,2% до 8,5%. У 3576 пациентов, которым инвазивное вмешательство назначено не было, тикагрелор снизил неблагоприятные исходы (в большинстве случаев летальность) с 14,9% до 12,4% (наблюдение 6–12 месяцев). При этом у пациентов с ИМБСТ и с нормальным hscTnT и не назначенных на инвазивное вмешательство количество неблагоприятных исходов было очень низким. Авторы сделали вывод: «у пациентов с ИМБСТ и повышенным hscTnT тикагрелор повышает выживаемость, снижает кардиоваскулярную смертность, количество спонтанных ИМ и ИМ, связанных с инвазивным вмешательством, и также у пациентов, которым инвазивное вмешательство, не назначалось, снижает общую смертность и спонтанные ИМ» [97]. Существенно, что у 1361 пациента, поступившего с нестабильной стенокардией, положительного эффекта от тикагрелора и клопидогреля не было [98].

Весьма принципиальны данные о том, что у пациентов, перенесших ОКС и имевших при поступлении высокие уровни hscTnT, дарапладиб снижал уровни hscTnI, измеряемые в течение 1 года после острого коронарного события [99]. Дарапладиб — ингибитор активности липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (ЛП-ФЛА2). Синтез ЛП-ФЛА2, происходящий внутри бляшек, связан с повышением риска их разрыва и последующего тромбообразования. Чем выше уровень

ЛП-ФЛА2 — тем выше риск ИМ и ишемических инсультов [см. обзоры 100, 101]. В специальном исследовании эффективности дарапладиба у 323 пациентов, 161 с ОКС и 162 без ОКС, уровни hscTnI измерялись при поступлении и через 4, 13, 26 и 52 недели. У пациентов с ОКС уровни hscTnI были повышены в течение длительного времени, включая и тот период, когда острая ишемия уже не обнаруживалась и больные характеризовались как имеющие стабильные заболевания коронарных артерий, при этом средние уровни hscTnI составляли 1,180 нг/л против 0,886 нг/л у лиц без ОКС. Терапия с помощью дарапладиба была связана с менее частым двукратным повышением hscTnT в течение периода наблюдения, отношение рисков составляло 0,219. Авторы считают, что «у пациентов с ОКС терапия с помощью дарапладиба (по сравнению со стандартной терапией) связана со снижением уровней hscTnI. Такой благоприятный эффект может быть связан со способностью дарапладиба уменьшать некротическое ядро в бляшках коронарных артерий» [99].

Отметим, что при терапии в течение восьми недель 78 гипертензивных пациентов, принимавших амолдипин или лозартан + гидрохлоротиазид (в одинаковой мере снижающие кровяное давление в течение 24 ч), обнаружилось, что уровни hscTnT снижались в группе, принимавшей амолдипин, но не в группе, принимавшей лозартан + гидрохлоротиазид [102].

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

В целом, после детального обследования вся информация должна быть обобщена и проанализирована, насколько она соответствует признакам: 1) ИМ типа 1, 2) ИМ типа 2, 3) острому событию, не связанному с ОКС, и 4) хроническому состоянию, не связанному с ОКС. Полагается, что при этом необходимо корректировать те патологии, с которыми связано неишемическое повышение hscTn. При этом должны быть предприняты усилия, направленные на внедрение разумной стратегии, которая минимизировала бы излишнюю терапию и напрасные затраты [5, 10, 83].

Итак, что уже дали на практике высокочувствительные тропонины? Разработаны они были для выявления самых ранних стадий развития мионекроза и для самой ранней диагностики ИМ, связанных с развитием ишемии. Действительно, внедрение этих тестов приводит к выявлению большего количества ИМ, в особенности ИМБСТ, чем диагностика, основанная на стандартных тропониновых тестах. Значительная часть диагнозов, которые ранее неправомерно считались нестабильной стенокардией, с помощью высокочувствительных тропонинов реклассифицируется как ИМБСТ. Это, собственно, и есть ожидаемый результат высокочувствительных измерений тропонинов.

Неожиданный — большая часть пациентов, поступающих с подозрением на ОКС, имеют повышенные уровни hscTn, вызванные неишемическими причинами, и не могут быть диагностированы как ИМ.

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

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

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

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

**Диагностические критерии инфарктов миокарда согласно третьему всеобщему определению [4]**

**ИМ типов 1 и 2 — «выявление повышения и/или снижения концентрации кардиомаркера [предпочтительно кардиального тропонина (сTn)], по крайней мере, на одно значение 99-й перцентили, соответствующее верхней границе референтного уровня», т. е. «≥ 99-я перцентиль × 2».** Дополнительно должен иметь место, по крайней мере, один из пяти подтверждающих признаков ИМ: 1) симптомы ишемии; 2) новое (или предположительно новое) значительное изменение сегмента ST и зубца T, или блокада левой ножки пучка Гиса; 3) появление патологического зубца Q; 4) дополнительная гибель миокарда или региональное нарушение подвиж-

ности миокарда, доказанные путем визуализации (имаджинга); 5) обнаружение внутрикoronарного тромба при ангиографии или на аутопсии.

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

**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 сTn ( $> 99\text{-я перцентиль} \times 2$ ).

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

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

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

**Повторный ИМ** — это появление признаков ИМ более чем через 28 дней, прошедших после первого ИМ. Дифференциация реинфаркта и повторного ИМ важна для обработки результатов проспективных исследований, устанавливающих риски различных неблагоприятных исходов. У пациентов с подозреваемым повторным ИМ рекомендуется немедленное измерение тропонина, повторное — через 3–6 ч. Если исходный тропонин нормальный — для диагностики повторного ИМ рекомен-

дуются те же критерии, что и для диагностики ИМ типов 1 и 2. Если при подозрении на повторный ИМ исходный тропонин повышен, дальнейшее повышение его уровня на 20% подтверждает диагноз ИМ.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

### Показания к назначению высокочувствительного измерения кардиальных тропонинов [5]

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

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

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

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

## 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. Вельков В.В. Третье всеобщее определение инфаркта миокарда: решающее значение высокочувствительных тропонинов // *Клинико-лабораторный консилиум*. 2013, в печати. Электронная версия: <http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/hsVelkovVV.pdf> (Последний доступ 10.08.2013)
3. Вельков В.В. Новые международные критерии инфаркта миокарда и высокочувствительные тропонины: новые возможности и новые проблемы // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013, направлено в печать. Электронная версия: <http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/NewInternationalCriteriaVVV3.pdf> (Последний доступ 10.08.2013)
4. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction // *Circulation*. 2012; 126 (16): 2020–35. Электронная версия: <http://circ.ahajournals.org/content/126/16/2020.full.pdf+html>
5. 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; 11; 60 (23): 2427–63.
6. Mueller M., Vafaei M., Biener M. Cardiac troponin T // *Circ. J*. 2013; 77 (7): 1653–61.
7. 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.
8. 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.
9. Mills N.L., Lee K.K., McAllister D.A. et al. Implications of lowering threshold of plasma troponin concentration in diagnosis of myocardial infarction: cohort study // *BMJ*. 2012; 344: 1533–44.
10. de Lemos J.A. Increasingly Sensitive Assays for Cardiac Troponins // *JAMA*. 2013; 309 (21): 2262–2269.
11. Вельков В.В. Революция в кардиологии; высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: «тропонин-отрицательных больше нет» // *Клинико-лабораторный консилиум*. 2011; 4 (40): 24–43. Электронная версия: [http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/Issue4\(40\)2011\\_\(24-43\).pdf](http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/Issue4(40)2011_(24-43).pdf). (Последний доступ 10.08.2013)
12. 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.
13. Вельков В.В. Высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: тест, который спасает жизни // *Клинико-лабораторный консилиум*. 2012; 1 (41): 47–52. Электронная версия: [http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/MagN1\\_41\\_\(1-47-52\).pdf](http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/MagN1_41_(1-47-52).pdf). (Последний доступ 10.08.2013)
14. Marini M.G., Cardillo M.T., Caroli A. Increasing specificity of high-sensitivity troponin: New approaches and perspectives in the diagnosis of acute coronary syndromes // *J. Cardiol*. 2013; Jun 17.
15. Hickman P.E., Potter J.M., Aroney C., Koerbin G., Southcott E., Wu A.H. et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis // *Clin. Chim. Acta*. 2010; 411: 318–23.
16. Jaffe A.S., Wu A.H.B. Troponin Release – Reversible or Irreversible Injury? Should We Care? // *Clinical Chemistry*. 2012; 58: 1148–150.
17. Mingels A., Jacobs L., Michielsen E., Swaanenburg J., Wodzig W., van Dieijen-Visser M. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays // *Clin. Chem*. 2009; 55 (1): 101–108.
18. Scherr J., Braun S., Schuster T., Hartmann C., Moehlenkamp S., Wolfarth B. et al. 72-h kinetics of high-sensitivity troponin T and inflammatory markers after marathon // *Med. Sci. Sports Exerc*. 2011; 43: 1819–27.
19. Sabatine M.S., Morrow D.A., de Lemos J.A. et al. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35 // *Eur. Heart J*. 2009; 30 (2): 162–9.
20. Katus H.A., Remppis A., Scheffold T., Diederich K.W., Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction // *Am. J. Cardiol*. 1991; 67: 1360–1367.
21. Remppis A., Scheffold T., Greten J. et al. Intracellular compartmentation of troponin T: release kinetics after global ischemia and calcium paradox in the isolated perfused rat heart // *J. Mol. Cell. Cardiol*. 1995; 27 (2): 793–803.
22. Schlett C.L., Truong Q.A., Ahmed W. et al. High-sensitivity troponin T and C-reactive protein to identify patients without cardiac structural and functional abnormalities as assessed by cardiac CT and SPECT imaging: can biomarkers predict cardiac health? // *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2013; 29 (4): 865–73.

23. Ahmed W., Schlett C.L., Uthamalingam S. et al. Single Resting hsTnT Level Predicts Abnormal Myocardial Stress Test in Acute Chest Pain Patients With Normal Initial Standard Troponin // JACC Cardiovasc. Imaging. 2013; 6 (1): 72–82.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Gaze D.C., Collinson P.O. Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance // Ann. Clin. Biochem. 2008; 45 (Pt. 4): 349–55.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Apple F.S. Standardization of Cardiac Troponin I Assays Will Not Occur in My Lifetime // Clin. Chem. 2012; 58: 169–171.
32. Apple F.S. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard // Clin. Chem. 2009; 55: 1303–1306.
33. Giannitsis E., Kurz K., Hallermayer K., Jarausch J., Jaffe A.S., Katus H.A. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay // Clin. Chem. 2010; 56: 254–61.
34. Collinson P.O., Heung Y.M., Gaze D., Boa F., Roxy Senior, Christenson R., Apple F.S. Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays // Clin. Chem. 2012; 58: 219–25.
35. Zethelius B., Johnston N., Venge P. Troponin I as a predictor of coronary heart disease and mortality in 70-year-old men: a community-based cohort study // Circulation. 2006; 113: 1071–8.
36. Eggers K.M., Lind L., Ahlström H., Bjerner T., Ebeling Barbier C., Larsson A., Venge P., Lindahl B. Prevalence and pathophysiological mechanisms of elevated cardiac troponin I levels in a population-based sample of elderly subjects // Eur. Heart J. 2008; 29: 2252–8.
37. Reiter M., Twerenbold R., Reichlin T., Haaf P., Peter F., Meissner J., Hochholzer W., Stelzig C., Freese M., Heinisch C., Breidhardt T., Freidank H., Winkler K., Campodarve I., Gea J. et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays // Eur. Heart J. 2011; 32: 1379–89.
38. Olivieri F., Galeazzi R., Giavarina D., Testa R., Abbatecola A.M., Ceka A., Tamburrini P., Busco F., Lazzarini R., Monti D., Franceschi C., Procopio A.D., Antonicelli R. Aged-related increase of high sensitive troponin T and its implication in acute myocardial infarction diagnosis of elderly patients // Mech. Ageing Dev. 2012; 133: 300–5.
39. Normann J., Mueller M., Biener M., Vafaie M., Katus H.A., Giannitsis E. Effect of older age on diagnostic and prognostic performance of high-sensitivity troponin T in patients presenting to an emergency department // Am. Heart J. 2012; 164: 698–705.
40. 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 (22): 2494–2502.
41. Jeremias A., Gibson C.M. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded // Ann. Intern. Med. 2005; 142 (9): 786–791.
42. Javed U., Aftab W., Ambrose J.A. et al. Frequency of elevated troponin I and diagnosis of acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol. 2009; 104: 9–13.
43. Januzzi J.L. Jr., Bamberg F., Lee H. et al. High sensitivity troponin T concentrations in acute chest pain patients evaluated with cardiac computed tomography // Circulation. 2010; 121 (10): 1227–1234.
44. Irfan A., Twerenbold R., Reiter M. et al. Determinants of high-sensitivity troponin T among patients with a noncardiac cause of chest pain // Am. J. Med. 2012; 125 (5): 491–498.
45. McFalls E.O., Larsen G., Johnson G., Apple F.S., Goldman S., Arai A. et al. Long-term outcomes of hospitalized patients with a non-acute syndrome diagnosis and an elevated cardiac troponin level // Am. J. Med. 2011; 124: 630–635.
46. Alcalai R., Planer D., Culhaoglu A. et al. Acute coronary syndrome vs nonspecific troponin elevation: clinical predictors and survival analysis // Arch. Intern. Med. 2007; 167 (3): 276–281.
47. Venge P., James S., Jansson L. et al. Clinical performance of two highly sensitive cardiac troponin I assays // Clin. Chem. 2009; 55: 109–116.
48. Bonaca M., Scirica B., Sabatine M. et al. Prospective evaluation of the prognostic implications of improved assay performance with a sensitive assay for cardiac troponin I // J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 55: 2118–2124.
49. Celik S., Giannitsis E., Wollert K.C. et al. Cardiac troponin T concentrations above the 99th percentile value as measured by a new high-sensitivity assay predict long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes undergoing routine early invasive strategy // Clin. Res. Cardiol. 2011; 100: 1077–1085.
50. 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: 823–831.
51. De Lemos J.A., Drazner M.H., Omland T., Ayers C.R., Khera A., Rohatgi A. et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population // JAMA. 2010; 304: 2503–2512.
52. Omland T., Pfeiffer M.A., Solomon S.D. et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease // J. Am. Coll. Cardiol. 2013; 61 (12): 1240–9.
53. Nadir M.A., Rekhraj S., Wei L. et al. Improving primary prevention of cardiovascular events by using biomarkers to identify individuals with silent heart disease // J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 60: 960–8.
54. Shah A.S., Langrish J.P., Li X., Jiang L. et al. Cardiac troponin reflects silent myocardial ischemia in patients with stable coronary artery disease // J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 59: E1415.
55. Masson S., Latini R., Mureddu G.F. et al. High-sensitivity cardiac troponin T for detection of subtle abnormalities of cardiac phenotype in a general population of elderly individuals // J. Intern. Med. 2013; 273 (3): 306–17.
56. 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.

57. Pascual-Figal D.A., Casas T., Ordonez-Llanos J. et al. Highly sensitive troponin T for risk stratification of acutely destabilized heart failure // *Am. Heart J.* 2012; 163 (6): 1002–10.

58. 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.

59. Lankeit M., Friesen D., Aschoff J. et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism // *Eur. Heart J.* 2010; 31: 1836–1844.

60. Filusch A., Giannitsis E., Katus H.A. et al. High-sensitive troponin T: A novel biomarker for prognosis and disease severity in patients with pulmonary arterial hypertension // *Clin. Sci. (Lond.)* 2010; 119: 207–213.

61. Kanderian A.S., Francis G.S. Cardiac troponins and chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2006; 69: 1112–4.

62. Wang A.Y., Lai K.N. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 1643–52.

63. 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.

64. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney international, Suppl.* 2013; 3: 1–150.

65. Rubin J., Matsushita K., Ballantyne C.M., Hoogeveen R., Coresh J., Selvin E. Chronic hyperglycemia and subclinical myocardial injury // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (5): 484–489.

66. Testa L., Van Gaal W.J., Biondi Zoccai G.G. et al. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition // *QJM.* 2009; 102: 369–378.

67. Miller W.L., Garratt K.N., Burritt M.F. et al. Baseline troponin level: key to understanding the importance of post-PCI troponin Elevations // *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1061–9.

68. Prasad A., Rihal C.S., Lennon R.J. et al. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes after percutaneous coronary intervention: an analysis of preintervention and postintervention troponin T levels in 5487 patients // *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2008; 1: 10–9.

69. Kavsak P.A., Walsh M., Srinathan S. et al. High sensitivity troponin T concentrations in patients undergoing noncardiac surgery: a prospective cohort study // *Clin. Biochem.* 2011; 44: 1021–4.

70. Devereaux P.J., Chan M.T., Alonso-Coello P. et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery // *JAMA.* 2012; 307: 2295–304.

71. Meune C., Balmelli C., Twerenbold R. et al. Patients with acute coronary syndrome and normal high-sensitivity troponin // *Am. J. Med.* 2011; 124 (12): 1151–7.

72. Hoeller R., Rubini Giménez M. et al. Normal presenting levels of high-sensitivity troponin and myocardial infarction // *Heart.* 2013; Apr 19.

73. Body R., Carley S., McDowell G. et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (13): 1332–1339.

74. 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 (24): 2684–2693.

75. Aldous S.J., Richards A.M., Cullen L. et al. Early dynamic change in high-sensitivity cardiac troponin T in the investigation of acute myocardial infarction // *Clin. Chem.* 2011; 57: 1154–60.

76. Giannitsis E., Becker M., Kurz K. et al. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission // *Clin. Chem.* 2010; 56: 642–50.

77. Eggers K.M., Jaffe A.S., Venge P. et al. Clinical implications of the change of cardiac troponin I levels in patients with acute chest pain – an evaluation with respect to the Universal Definition of Myocardial Infarction // *Clin. Chim. Acta.* 2011; 412: 91–7.

78. Apple F.S., Pearce L.A., Smith S.W. et al. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events // *Clin. Chem.* 2009; 55: 930–7.

79. 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): 2252–2257.

80. 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.

81. Reichlin T., Irfan A., Twerenbold R. et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction // *Circulation* 2011; 124: 136–45.

82. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61 (4): 78–140.

83. Korley F.K., Jaffe A.S. Preparing the United States for High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; Feb 1: S0735–1097.

84. Saunders J.T., Nambi V., de Lemos J.A. et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Circulation.* 2011; 123 (13): 1367–1376.

85. Neeland I.J., Drazner M.H., Berry J.D. et al. Biomarkers of chronic cardiac injury and hemodynamic stress identify a malignant phenotype of left ventricular hypertrophy in the general population // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61 (2): 187–195.

86. Wang T.J., Wollert K.C., Larson M.G. et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study // *Circulation.* 2012; 126 (13): 1596–1604.

87. Latini R., Masson S., Anand I.S. et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure // *Circulation.* 2007; 116 (11): 1242–1249.

88. Omland T., de Lemos J.A., Sabatine M.S. et al. Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE) Trial Investigators. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (26): 2538–2547.

89. Omland T., Pfeiffer M.A., Solomon S.D. et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61 (12): 1240–9.

90. Beatty A.L., Ku I.A., Christenson R.H., De Filippi C.R. et al. High-sensitivity cardiac troponin T levels and secondary events in outpatients with coronary heart disease from the Heart and Soul Study // JAMA Intern. Med. 2013; 173 (9): 763–9.
91. Eggers K.M., Venge P., Lindahl B. et al. Cardiac troponin I levels measured with a high-sensitive assay increase over time and are strong predictors of mortality in an elderly population // J. Am. Coll. Cardiol. 2013; 61 (18): 1906–13.
92. Klingenberg R., Matte C.M., Wyss C. et al. High-sensitivity Troponins – Difficult Friends in Acute Coronary Syndromes // US Cardiology. 2012; 9 (2): 121–5.
93. Morrow D.A., Cannon C.P., Rifai N. et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: Results from a randomized trial // JAMA 2001; 286: 2405–2412.
94. Kastrati A., Mehilli J., Neumann F.J. et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: The ISAR-REACT 2 randomized trial // JAMA. 2006; 295: 1531–1538.
95. Frey N., Dietz A., Kurowski V., Giannitsis E. et al. Angiographic correlates of a positive troponin T test in patients with unstable angina // Crit. Care Med. 2001; 29: 1130–1136.
96. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina / non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 50 (7): e1–e157.
97. Wallentin L., James S.K., Giannitsis E. et al. Outcomes with ticagrelor versus clopidogrel in relation to high sensitivity troponin-T in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with early invasive or non-invasive treatment: A substudy from the Prospective Randomized PLATElet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial // Circulation. 2012; 126: A15929.
98. Giannitsis E., Wallentin L., James S.K. et al. Planned invasive compared to conservative treatment in patients with negative high sensitivity troponin at randomization in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial Blood-Core Subgroup Analysis // Circulation. 2012; 126: A17278.
99. García-García H.M., Oemrawsingh R.M., Brugaletta S. et al. Darapladib effect on circulating high sensitive troponin in patients with acute coronary syndromes // Atherosclerosis. 2012; 225 (1): 142–7.
100. Вельков В.В. С-реактивный белок и липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2: новые факты и новые возможности для диагностики с и стратификации сердечно-сосудистых рисков // Клинико-лабораторный консилиум. 2009; 6 (31): 28–33. Электронная версия: <http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/CRP-Lp-PLA2.pdf>. (Последний доступ 10.08.2013)
101. Вельков В.В. Высокочувствительные кардиальные маркеры и реклассификация сердечно-сосудистых рисков: цена вопроса и цена ответа // Клинико-лабораторный консилиум. 2012; 3 (43): 40–55. Электронная версия: <http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/RiskreclassifiedVelkovVV2012.pdf>. (Последний доступ 10.08.2013)
102. Hoshida S., Fukutomi M., Eguchi K. et al. Change in High-Sensitive Cardiac Troponin T on Hypertensive Treatment // Clin. Exp. Hypertens. 2012; May 25.
103. Tsounis D., Deftereos S., Bouras G. et al. High sensitivity troponin in cardiovascular disease. Is there more than a marker of myocardial death? // Curr. Top. Med. Chem. 2013; 13 (2): 201–15.
104. Shah A.S., Newby D.E., Mills N.L. High sensitivity cardiac troponin in patients with chest pain // BMJ. 2013; Jul 22; 347: f4222.