

Гипертропонинемии, не обусловленные повреждением миокарда при остром коронарном синдроме

Д.Б. Сапрыгин

*Российская Ассоциация медицинской лабораторной диагностики
ЗАО «Юнимед Лабораториз», Москва*

В обзоре литературы представлены заболевания и состояния, при которых отмечается гипертропонинемия, (как Тропонина Т, так и Тропонина I), не связанная и не обусловленная острым коронарным синдромом. Эти заболевания и состояния можно подразделить на две части: миокардиального и «внесердечного» характера. Подчеркивается, что частота выявления «неспецифической» (т.е. не связанной с ОКС) гипертропонинемии и степень ее выраженности зависят от методов детекции Тропонинов, аналитически и клинически обоснованных значений верхней границы «нормы» и величины патологического уровня («cut off»).

Рассматривается клиническая значимость феномена для стратификации кардиального риска и прогноза при различных заболеваниях и состояниях, сопровождающихся Гипертропонинемией.

Широкое применение сердечных тропонинов (Тн) в неотложной кардиологии подтвердило их исключительную ценность как высокочувствительных и высокоспецифичных маркеров миокардиального повреждения у больных с острым коронарным синдромом (ОКС).

Согласно консенсусному документу Международных кардиологических сообществ /3/, содержащему рекомендации по новой дефиниции острого инфаркта миокарда (ОИМ), измерение Тн признано «золотым стандартом» в диагностике этого заболевания.

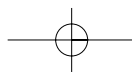
В тоже время за последние годы накопились клинические наблюдения, когда врачи при госпитализации пациентов или их первичном обследовании выявляют **гипертропонинемию (ГТн), как ТнТ, так и ТнI**. В большинстве подобных случаев ставится диагноз ОКС (ОИМ). Однако подобный результат, особенно в случае

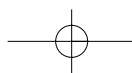
непродолжительного и (или) слабовыраженного повышения уровня Тн в крови и при условии однократного измерения маркера, может иметь ложнопозитивное значение относительно ОИМ и, таким образом, привести к ошибочному диагнозу. В итоге пациент подвергается проведению ненужных процедур и несоответствующему лечению, что, помимо вероятного нанесения вреда его здоровью, влечет дополнительные расходы.

В результате проведенных в недавнее время исследований было установлено, что ГТн может быть обнаружена не только у больных ОКС, но и при других заболеваниях и состояниях как кардиального происхождения, так и «внесердечного» генеза.

Сегодня уже можно суммировать и проанализировать ситуации, при которых возникает повреждение миокарда, характеризующееся потерей кардиомиоцитами внутриклеточных Тн и их поступлением во внеклеточное пространство с последующим накоплением в сосудистом русле. Перечень таких вмешательств, процедур, манипуляций и заболеваний миокардиального и «внесердечного» происхождения представлен в табл.1 и в табл.2.

Общепризнанно, что наиболее распространенным повреждением сердечной мышцы является возникновение микро или макроочагов некроза, которое всегда приводит к выходу через поврежденные клеточные мембраны во внеклеточное пространство внутриклеточных макромолекул. Собственно ОИМ и является классическим примером необратимого очагового повреждения сердечной мышцы, проявляющегося выраженной ГТн. В вышеупомянутом консенсусном документе /3/ подчеркивается, что некроз миокарда может быть обусловлен не только ишемией, но и другими повреждающими факторами, например, воспалительного или токсического характера.




Табл. 1. Случаи Гипертропонии ТнТ и ТнІ, не связанные с ОКС
I. Сердечные заболевания и различные вмешательства (манипуляции) на сердечной мышце.
А. Различные вмешательства (манипуляции) на сердечной мышце.

- Кардиохирургические вмешательства (операции АКШ, протезирование клапанов сердца, коррекция врожденных пороков сердца и др.);
- Транслюминальная коронарная ангиопластика (баллонная, стентирование);
- Радиочастотная абляция;
- Кардиоверсия;
- Травма сердца при контузии грудной клетки (напр. вследствие автомобильной аварии);
- После пересадки сердца.

Б. Заболевания сердца

- Застойная сердечная недостаточность;
- Миокардиты (бактериальные, вирусные, аутоиммунные);
- Кардиомиопатия (дилатационная, гипертрофическая);
- Амилоидоз сердца;
- Гипертензия с выраженной гипертрофией левого желудочка;
- Фибрилляция предсердий;
- Суправентрикулярная тахикардия.

Поэтому ГТн правильнее рассматривать как высокочувствительный маркер возникновения необратимых, некротических повреждений миокарда и с этой точки зрения Тн не являются абсолютно специфичными для ОИМ.

Во многих, весьма авторитетных обзорах и рекомендациях подчеркиваются два обстоятельства, которые необходимо учитывать при клинической интерпретации выявляемой ГТн. Во-первых, обязательность динамического, как минимум, 2-х кратного определения уровня Тн в пределах 12–24 часов при подозрении на ОИМ с целью выявления характера изменения концентрации Тн: у больных ОИМ обнаруживается специфическая кривая изменения концентрации Тн, характеризующаяся подъемом, достижением пика (максимальных значений) с последующим довольно длительным (несколько дней) периодом снижения.

Во-вторых, выявленную ГТн нужно расценивать только в контексте конкретных клинических данных

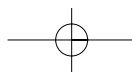
и имеющейся диагностической информации. Так при выявлении ГТн у больных с предполагаемым ИМ рекомендуется провести тщательный анализ клинической картины и данных ЭКГ, даже если последние недостаточно специфичны для ОИМ.

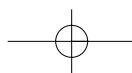
При рассмотрении ГТн «неспецифического» характера (не обусловленного ОКС) возникает ряд вопросов, требующих предварительного обсуждения. Прежде всего стоит определиться с понятием ГТн, с тем, какой уровень возрастания концентрации Тн в крови можно считать гипертропонимией.

Исследования концентраций ТнТ и ТнІ в популяции относительно здоровых людей показали, что у большинства из них они приближаются к нулевым значениям или же находятся в зоне измерений, находящихся ниже пределов аналитической чувствительности применяемых тест-систем. Поэтому изначально верхняя граница «нормы» устанавливалась произвольно, что приводило к существенным различиям в частоте выявления ОИМ различными авторами. Позже, в результате разработки более усовершенствованных поколений тест-систем на Тн, аналитическая чувствительность улучшилась и верхнюю границу референсных значений (Upper Reference Limit – URL) стали определять как превышающую 99-ть перцентилей контрольной популяции. Однако, согласно уже неоднократно цитируемому «консенсусному» доку-

Табл. 2. Случаи Гипертропонии ТнТ и ТнІ, не связанные с ОКС
II. «Внесердечные» заболевания и состояния.

- Хроническая почечная недостаточность (терминальная стадия);
- Тромбоз легочной артерии;
- Сепсис и септический шок;
- Мультиорганная недостаточность (у больных в критических состояниях);
- Химиотерапия (при онкологических заболеваниях и применении лекарственных препаратов в дозах, токсичных для миокарда, напр. цитостатиков);
- Рабдомиолиз;
- Токсическое воздействие (напр. последствия укуса скорпиона, передозировка кокаина и других наркотиков);
- Тяжелая физическая нагрузка (напр. марафонский бег);
- Инсульт;
- Первичная легочная гипертензия;
- Гомоцистеинурия.





менту /3/, этот уровень «URL» мог быть принят как диагностически значимый только при условии аналитической точности в точке «URL» менее 10%. Этому требованию соответствуют все последние тест-системы для определения ТнТ, но лишь немногие, используемые для тестирования ТнI.

Более того, некоторые крупные компании, разработчики тестов на Тн, предложили использовать при оценке клинической значимости Тн не «URL», а величину «cut off» – диагностически значимый уровень для ОИМ, соответствующий аналитической точности менее 10%, при одновременно высокой **диагностической** чувствительности и специфичности. Величина «cut off» декларируется фирмой-производителем на основе клинических исследований.

Первыми такими компаниями, установившими «cut off» для своих тест-систем стали «Hoffmann La Roche» – для ТнТ и «Beckman Coulter» – для ТнI. В качестве примера мы представляем данные «URL» и «cut off» для последней генерации ТнТ (табл. 3).

Табл. 3. Показатели «URL» и «CUT OFF» для тропонина Т

«URL» (99 перцентилей) = 0,01 мкг/л;
Чувствительность метода = 0,03 мкг/л;
«cut off» = 0,1 мкг/л

Для разъяснения ситуации с определением Тн в рамках оценки их клинической значимости следует напомнить, что в настоящее время существует единичная коммерческая тест-система для определения ТнТ и около 15 различных коммерческих тест-систем для детекции ТнI. Все системы для определения ТнI различаются между собой по методу определения, используемым калибраторам и моноклональным антителам, направленным к различным эпитопам ТнI. В связи с этим существует проблема стандартизации методов определения ТнI и сохраняются существенные вариации в диагностических зонах референсных значений и уровнях «cut off», декларируемых фирмами-производителями.

Следовательно, при оценке данных по ГТн «неспецифического» характера следует прежде всего принимать во внимание конкретную тест-систему, примененную различными исследователями для детекции уровней Тн, и соответственно, надежность декларируемых «URL» и/или «cut off».

Острая и хроническая почечная недостаточность

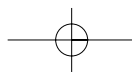
Первоначально считалось, что при почечной недостаточности сердечный ТнТ повышается, а кардиальный ТнI находится на уровне «нормальных» значений. Было предположено, что это может быть обусловлено индукцией синтеза сердечной изоформы ТнТ в скелетных мышцах больных терминальной стадией ХПН (ТСХПН). Однако, в последующем это не было подтверждено. Более того, появление тестов второго поколения, с более высокой аналитической чувствительностью для ТнI, позволило выявить ГТн I у этой категории пациентов. Число пациентов с ТСХПН, имеющих ГТн Т, оказалось большим, чем с ГТн I и уровень как ГТнI, так и ГТнТ возрастал, как у больных острой почечной недостаточностью, так и у пациентов, находящихся на гемодиализе. Оценка исходов у больных с ГТн показала, что определяемые повышенные уровни ТнТ и ТнI связаны с ухудшением прогноза и увеличением летальности от кардиальных причин. Большинство исследователей пришло к выводу, что повышение уровня Тн в крови больных с ТСХПН обусловлено повреждением миокарда, скорее всего, токсического, «уремического» генеза.

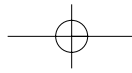
Таким образом ГТн у больных с острой почечной недостаточностью и ТС ХСН, особенно находящихся на диализе, – показатель повышенного риска кардиальных осложнений и смертности.

Застойная хроническая сердечная недостаточность

Застойная хроническая сердечная недостаточность (ЗХСН) развивается как конечный результат перегрузки миокарда. Снижение функции сердца у этой категории больных вызвано ремоделированием желудочков, – процессом, при котором их размер, форма и функция изменяется под действием механических, нейрогормональных и гемодинамических факторов. При ремоделировании могут наблюдаться гипертрофия желудочков, гибель миоцитов, а также интерстициальный фиброз миокарда. Предполагается, что морфологический субстрат СН – повреждение и гибель клеток миокарда через некроз и/или апоптоз. Динамические исследования современных биологических маркеров – мозгового натрийуретического пептида (BNP, NT-pro BNP) и кардиальных тропонинов (ТнТ и ТнI) позволяют осуществлять долгосрочный мониторинг течения заболевания и провести коррекцию проводимой терапии с точки зрения ее эффективности.

ЗХСП – это клинический синдром, причиной развития которого могут стать различные заболева-





ния. Одним из них является дилатационная кардиомиопатия, — повреждение миокарда неизвестной этиологии, для которого свойственна дилатация желудочков и снижение сократимости миокарда.

Выявлено, что у пациентов с этой патологией ГТнТ наблюдается приблизительно в 30% случаев и детектируется в течение длительного срока наблюдения. Особенно важно отметить, что у больных с ГТнТ снижение левожелудочковой фракции изгнания было выражено более резко, а уровни долгосрочных неблагоприятных исходов — гораздо выше, чем у больных без ГТнТ.

Кардиомиопатические нарушения связывают с преобладанием либо систолической, либо диастолической дисфункцией. При гипертрофической кардиомиопатии преобладает диастолическая дисфункция при сохраненной систолической функции. Как правило, патологический процесс сопровождается возрастанием в крови BNP (NT-pro BNP). Но одновременно, почти у 50% этих больных выявляется ГТн.

Другие распространенные причины ХСН, — перенесенный ИМ и клапанные пороки сердца. В этих случаях также может наблюдаться достаточно длительная ГТн. Интересно отметить, что только в небольшом числе случаев СН, уровень ТнТ превышает «cut off», равной 0,1 нг/мл. У большинства же пациентов «cut off» был ниже этого уровня, но выше верхней границы «нормы». Так, по данным E. Missov /4/, только у 5 из 33 пациентов с ГТн выявлялось резкое возрастание ТнТ в крови (> 0,1 нг/мл).

Другие неишемические диагнозы, связанные с ГТн

Среди заболеваний и состояний, сопровождающихся ГТн следует отметить сепсис и септический шок. В разных исследованиях у 31%–85% пациентов при этих состояниях было выявлено повышение концентрации ТнI и ТнТ. При этом никаких явных признаков ОКС обнаружено не было. Интересно отметить, что у 41% ТнI-положительных больных были установлены признаки инфекции вызываемой *Streptococcus pneumonia*, которые не наблюдались ни у одного из ТнI-негативных пациентов. (J.P. Higgins et.al.) /4/. Учитывая, что уровни Тн возрастают также при бактериальном миокардите, можно во всех этих случаях предположить воспалительно-токсический генез повреждения миокарда, реализуемый через цитокин-опосредованный воспалительный процесс на фоне воздействия бактериальных эндотоксинов.

Также, как и в случае с СН, предполагается возникновение у септических больных с ГТн клинически нераспознанного повреждения миокарда. По данным ряда авторов у этих пациентов более часто наблюдается гипотензия, возникает необходимость механической вентиляции легких, а также более длительная продолжительность пребывания в палате интенсивного наблюдения (отделения реанимации).

При тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), также в определенной части случаев выявляется ГТн. Считается, что она обусловлена ишемическим повреждением правых отделов сердца в связи с правожелудочковой дисфункцией. У больных с выраженной ГТн более часто развивается кардиогенный шок. Доказано, что и в этой клинической ситуации, ГТн — объективный фактор стратификации риска и прогноза в течении острого периода развития ТЭЛА.

Подытоживая вышесказанное, на основании накопленных клинических данных можно заключить, что выявление «неспецифической» ГТн (вне ОКС) связано с повреждением миокарда, а степень ГТн является показателем риска и прогноза во всех рассмотренных выше клинических ситуациях. Механизм этого повреждения, как правило, неишемического характера и возникновение ГТн может быть обусловлено гибелью кардиомиоцитов как через некроз (потеря целостности мембраны), так и через апоптоз (сохраненная целостность мембраны).

Литература:

1. Д.Б.Сапрыгин. Современная диагностика и оценка острого коронарного синдрома: значение определения тропонинов. Лечащий врач, 2005 г; №4; стр. 54-56.
2. Д.Б.Сапрыгин. Кардиоспецифические тропонины: Значение в диагностике, стратификации риска и прогноза острого коронарного синдрома. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2004 г; №4; стр. 39-44.
3. Thygesen K, Alpert JS, et.al. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. JACC 2000; 36: 959-69.
4. J.P.Higgins. Elevation of cardiac troponin I indicates more than myocardial ischemia. Clin. Invest. Med., 2003, vol. 26, №3, p.133-146.
5. P. Ammann et.al., Raised cardiac troponins. British Med.J., 2004, 328: 1029–1030.

Более подробный список литературы по данной публикации находится в редакции и может быть представлен по запросу.

