

О.В.Крикунова, Р.В.Висков

СЕРДЕЧНЫЕ ТРОПОНИНЫ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА

УДК 616.12-07
ББК 54.101
К82

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Книга предназначена для медицинских работников.

Авторы:

Крикунова Ольга Витальевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры клинической функциональной диагностики МГМСУ им. А.И.Евдокимова;

Висков Роман Владимирович – канд. мед. наук, заместитель главного врача по медицинской части ГКБ им. Ф.И.Иноземцева, доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета МГМСУ им. А.И.Евдокимова.

Рецензенты:

Васюк Юрий Александрович – докт. мед. наук, заслуженный врач РФ, профессор, заведующий кафедрой клинической функциональной диагностики;

Шпектор Александр Вадимович – докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии МГМСУ им. А.И.Евдокимова.

Крикунова О.В.

К82 Сердечные тропонины в практике врача / О.В.Крикунова, Р.В.Висков. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 240 с. : ил.
ISBN 978-5-00030-390-0

Монография посвящена актуальным вопросам применения тестов по определению сердечных тропонинов в практике специалистов различного медицинского профиля – как терапевтического, так и хирургического. В книге обсуждаются аспекты диагностической ценности данных тестов при кардиальной и некардиальной патологии, выбора оптимального теста из имеющихся в данный момент на российском рынке, особенности динамики уровней сердечных тропонинов при широком спектре нозологий.

Монография рассчитана на читателей, занимающихся проблемой дифференциальной диагностики острого коронарного синдрома, терапевтов, кардиологов, хирургов, неврологов, онкологов, нефрологов, а также студентов медицинских вузов.

УДК 616.12-07
ББК 54.101

ISBN 9-978-00030-390-0

© Крикунова О.В., Висков Р.В., 2016
© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Сокращения	5
Введение	7
Глава 1. Некоторые аспекты биологии и физиологии сердечных тропонинов	9
1.1. Функции тропонинов	9
1.2. Особенности молекулярного строения сердечных тропонинов	10
1.3. Регуляция синтеза сердечных тропонинов	10
1.4. Содержание тропонинов в клетках миокарда	11
1.5. Механизмы высвобождения сердечных тропонинов	11
1.6. Циркуляция сердечных тропонинов в крови	12
1.7. Деградация сердечных тропонинов	13
Литература	13
Глава 2. Определение концентрации сердечных тропонинов Т и I в крови	17
2.1. Методы лабораторной диагностики; основные характеристики тропониновых тест-систем	17
2.2. Трудности в определении концентрации сердечных тропонинов в периферической крови	24
2.3. Возможные ошибки при определении концентрации сердечных тропонинов в крови	25
2.4. Единицы измерения концентраций сердечных тропонинов в периферической крови	31
2.5. Нормальные, пороговые и референсные значения сердечных тропонинов: эволюция представлений	31
2.6. Возможные механизмы высвобождения тропонина из кардиомиоцитов здоровых людей	34
2.7. Особенности уровней сердечных тропонинов в здоровой популяции	35
2.8. Причины повышения уровней сердечных тропонинов в крови более 99-го перцентиля верхней границы нормы	37
Литература	44

Глава 3. Сердечные тропонины Т и I в диагностике острого инфаркта миокарда	48
3.1. Обновленное определение инфаркта миокарда и роль сердечных тропонинов в его диагностике	48
3.2. Кинетика выделения сердечных тропонинов при остром инфаркте миокарда	50
3.3. Чувствительность и специфичность сердечных тропонинов в диагностике острого инфаркта миокарда. Высокочувствительные тесты по определению сердечных тропонинов	51
3.4. Кратность и оптимальные сроки определения сердечных тропонинов в диагностике острого инфаркта миокарда	55
3.5. Оценка динамики уровней сердечных тропонинов в диагностике острого инфаркта миокарда: «дельта-подход»	56
3.6. Сердечные тропонины в рекомендованных алгоритмах диагностики и лечения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST	64
3.7. Сердечные тропонины в оценке размера инфаркта миокарда	72
3.8. Сердечные тропонины в диагностике реинфаркта миокарда ..	77
3.9. Сердечные тропонины в диагностике острых инфарктов миокарда 2-го типа	81
3.10. Сердечные тропонины в диагностике острых инфарктов миокарда, связанных с хирургическими вмешательствами ..	84
Литература	101
Глава 4. Некоторые состояния, сопровождающиеся повышением уровня сердечных тропонинов в отсутствие острого инфаркта миокарда	111
4.1. Аспекты дифференциальной диагностики повышенных уровней сердечных тропонинов у пациентов с ишемической болезнью сердца и без нее	111
4.2. Состояния, сопровождающиеся острым повышением уровней сердечных тропонинов	118
4.3. Состояния, при которых уровни сердечных тропонинов хронически повышены	192
Заключение	234
Приложение	235

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на серьезные успехи в области изучения патогенеза, диагностики и лечения острого коронарного синдрома (ОКС), он по-прежнему остается основной причиной инвалидизации и смертности населения во всех развитых странах мира. У всех больных ОКС повышен риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и смерти.

Согласно результатам проведенных в 2000 и 2012 гг. Европейским кардиологическим обществом (ESC) и Американской коллегией кардиологов (ACC) пересмотров диагностических критериев ИМ, верификация диагноза основывается на выявлении динамики уровня сердечных тропонинов (сТн) Т и I в крови при наличии симптомов ишемии миокарда (клинических, электрокардиографических и др.). Таким образом, сТн Т и I стали предпочтительными биохимическими маркерами ИМ, а значимость МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) снизилась.

Хотя регламентирующие документы по диагностике и лечению различных форм ОКС и ИМ содержат четкие рекомендации о времени проведения тропониновых тестов и уровнях принятия решения, а чувствительность и специфичность большинства тест-систем приближается к 100%, все еще остается ряд неразрешенных проблем и вопросов, касающихся применения данных маркеров в клинической практике. Часть этих проблем связана с многообразием тропониновых диагностикумов, их неодинаковой чувствительностью и диагностической точностью, разной восприимчивостью к перекрестно реагирующим веществам, т.е. с аналитическими характеристиками тест-систем. Другой ряд вопросов вызван тем, что повышение уровней сТн возникает при некрозе миокарда любой этиологии, а иногда и в отсутствие необратимого повреждения кардиомиоцитов. Следовательно, врачам важно помнить, что тропониновый тест сам по себе не является «золотым стандартом» диагностики ИМ 1-го типа (связанных с ишемической болезнью сердца (ИБС)), а может стать таковым только у больных с высокой предостовой вероятностью ИБС, т.е. при наличии соответствующих факторов риска (пол, возраст и др.), типичных клинических симптомов, ишемических изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) и т.д.

Таким образом, для повышения эффективности диагностики ИМ врачи должны, во-первых, представлять, чем различные диагностикумы отличаются друг от друга, знать характеристики и потенциальные ограничения

реактивов, используемых в их практике; во-вторых, понимать разницу в диагностической ценности результатов тропониновых тестов у пациентов с высокой и низкой предтестовой вероятностью ИБС. Главы монографии содержат подробную информацию, касающуюся всех этих вопросов, а также алгоритмы диагностики всех типов ИМ, рекомендованные к использованию на момент публикации книги. Для удобства клинических специалистов в каждой главе есть раздел «*Конспект врача*», который содержит ключевые сведения из разделов этой главы, клинические примеры, иллюстрирующие суть материала, а также нюансы, выявленные авторами книги в процессе личной работы с разными диагностикумами.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ БИОЛОГИИ И ФИЗИОЛОГИИ СЕРДЕЧНЫХ ТРОПОНИНОВ

1.1. Функции тропонинов

Тропонины (I, T и C) – это белки, входящие в состав тропомиозинового комплекса, который связан с тропомиозином. Тропомиозин, в свою очередь, вместе с актином образует тонкие филаменты миоцитов – важнейший компонент контрактного аппарата клеток поперечнополосатой мускулатуры. Все три тропонина участвуют в кальций-зависимой регуляции акта сокращения–расслабления [1].

Тропонин I является ингибирующей субъединицей тропомиозинового комплекса, связывающей актин в период расслабления и тормозящей АТФазную активность актомиозина, предотвращая таким образом мышечное сокращение в отсутствие ионов кальция. Тропонин T – регуляторная субъединица, прикрепляющая тропомиозиновый комплекс к тонким филаментам и, следовательно, участвующая в кальций-регулируемом акте сокращения. Тропонин C – кальций-связывающая субъединица [2–4] (рис. 1.1).

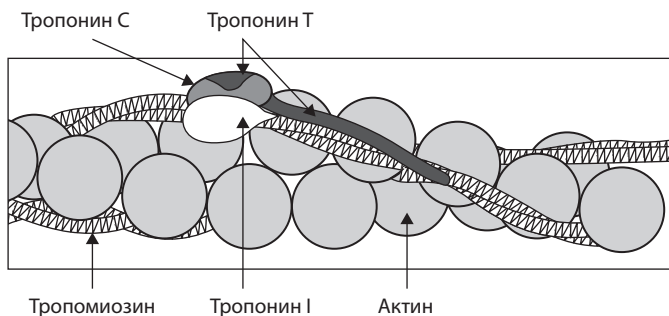


Рис. 1.1. Компоненты тропомиозинового комплекса.

1.2. Особенности молекулярного строения сердечных тропонинов

В мышечной ткани сердца на настоящий момент обнаружена одна изоформа сТн I, в скелетных мышцах (из быстрых и медленных скелетных волокон) – две изоформы [3]. Тропонин I скелетной мускулатуры состоит из 181–211 аминокислотных остатков. Изоформа тропонина I сердца имеет больший размер, обусловленный наличием дополнительного приблизительно 30-членного пептида, расположенного в N-концевой части молекулы белка [4], и, таким образом, существенно отличается от изоформ тропонина I, локализирующихся в скелетной мускулатуре. Молекулярная масса тропонина I – 23,8 кДа [2].

сТн T существует в 4 изоформах [4]. Сердечные изоформы тропонина T также значительно отличаются по своей молекулярной структуре от 2 типов тропонина T скелетной мускулатуры: существует 43% отличий в аминокислотной последовательности тропонина T сердца и медленной скелетной мускулатуры и 56% отличий от тропонина T быстрой скелетной мускулатуры. Молекулярная масса тропонина T – 37 кДа [3, 5].

Сердечный тропонин C, в противоположность тропонинам I и T, совершенно идентичен по структуре мышечному тропонину C и, следовательно, не является кардиоспецифичным белком [6].

Таким образом, сТн I и T – абсолютно специфичные для миокарда белки. Их можно дифференцировать от аналогичных белков скелетных мышц иммунологически (с помощью моноклональных антител), что и используется в методах иммунохимической диагностики.

1.3. Регуляция синтеза сердечных тропонинов

Известно, что ген сТн I входит в состав 19-й хромосомы [4, 7] и состоит из 8 экзонов. Экспрессия гена сТн I регулируется в зависимости от стадии развития сердечной мышечной ткани [8]. В сердце эмбриона человека экспрессируются как сердечная изоформа белка, так и изоформа из медленных скелетных волокон. После рождения экспрессия скелетно-мышечной изоформы тропонина I блокируется, а синтез сердечной изоформы, наоборот, стимулируется. Это приводит к тому, что спустя 9 мес. после рождения в сердце человека экспрессируется только сердечная изоформа белка [9]. Регуляция экспрессии изоформ тропонина I происходит на уровне транскрипции.

Изоформы тропонина T образуются вследствие наличия нескольких генов тропонина T [10, 11]. Эти гены имеют в своем составе несколько экзонов, которые могут подвергаться альтернативному сплайсингу, поэтому теоретически возможно существование более 100 изоформ данного тропонина, различающихся аминокислотными последовательностями [12]. Интересно, что схема альтернативного сплайсинга первичного РНК-транскрипта раз-

лична для тропонина Т из разных источников [13] и зависит от стадии развития. Три из четырех изоформ сТн Т экспрессируются в сердце эмбриона человека, а одна характерна только для сердца взрослого [14]. При сердечной недостаточности (СН) наблюдается реэкспрессия эмбриональных изоформ тропонина Т как на уровне информационной РНК [14], так и на белковом уровне [14, 15].

1.4. Содержание тропонинов в клетках миокарда

Содержание тропонина I в миокарде человека колеблется от 4,0 до 6,0 мг/г влажного веса. Содержание тропонина Т в сердце человека составляет около 10,8 мг/г влажного веса (креатинкиназы МВ – 1,4 мг/г влажного веса).

Большая часть тропонинов находится в связанном виде в составе трехкомпонентного тропонинового комплекса (тропонины I, Т и С). Примерно 2,8–4,1% сТн I и 6–8% от всего внутриклеточного тропонина Т содержится в цитоплазме кардиомиоцитов и составляет цитозольный пул (цитозольную фракцию) тропонинов [3, 5] (рис. 1.2).

1.5. Механизмы высвобождения сердечных тропонинов

Высвобождение сТн при повреждении миокарда осуществляется по двум механизмам. При обратимом повреждении нарушается целостность мембраны кардиомиоцитов и/или происходит частичный распад тропонинов цитозольного пула на более мелкие фрагменты, что приводит к попаданию свободных сТн в системный кровоток. Когда повреждение становится необратимым, внутриклеточный ацидоз и активация протеолитических ферментов приводят к разрушению контрактильного аппарата с последующим

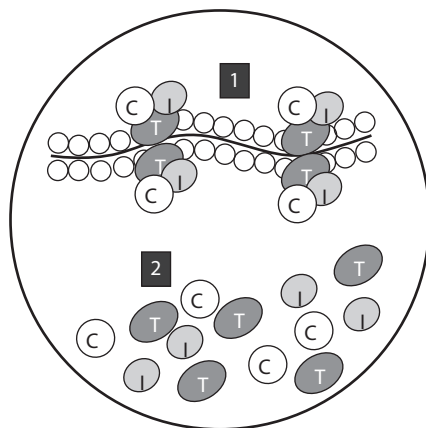


Рис. 1.2. Внутриклеточные фракции сТн: 1 – связанная (структурная) фракция; 2 – цитозольная фракция (цит. по: Korff S. et al. [15]; с изменениями).

высвобождением связанных тропонинов [16, 17]. Необходимо отметить, что вопрос о способности тропонинов цитозольного пула попадать в системный кровоток через неповрежденную клеточную мембрану до сих пор является дискуссионным [18].

Интересно, что уровень цитозольного пула сТн примерно равен концентрации КФК-МВ и, как говорилось выше, составляет 3,5 и 7% всей массы внутриклеточного тропонина I и T соответственно. Основная часть сТн попадает в системный кровоток из связанной фракции. Этим объясняется большая чувствительность сТн по сравнению с КФК-МВ в диагностике некроза кардиомиоцитов [19, 20].

Концентрация сТн I и T в периферической крови начинает нарастать, когда скорость поступления тропонинов в кровоток превышает скорость их элиминации клетками ретикулоэндотелиальной системы [21].

1.6. Циркуляция сердечных тропонинов в крови

В кровотоке циркулирует смесь свободных сТн, их бинарных (I/C, незначительное количество T/I), тройных (I/C/T) комплексов и продуктов их модификации и деградации [22, 23] (рис. 1.3).

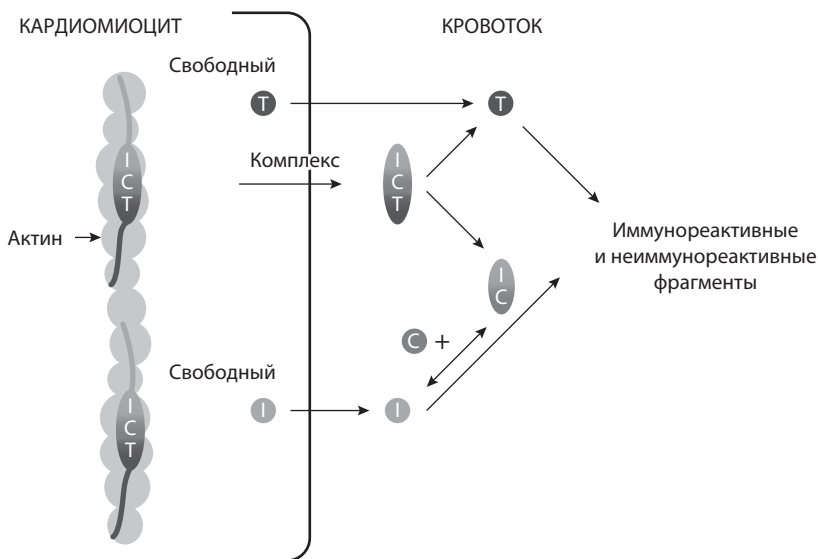


Рис. 1.3. Основные формы циркулирующих сТн (цит. по: Wu A.H.B. Cardiovascular Biomarkers, 2006: 27–40): C, I, T – сТн C, I и T соответственно.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ СЕРДЕЧНЫХ ТРОПОНИНОВ Т И I В КРОВИ

2.1. Методы лабораторной диагностики; основные характеристики тропониновых тест-систем

Алгоритм, применяющийся в современных тест-системах по определению сТн Т и I, основан на иммунохимической реакции – «сэндвич»-анализе. Суть этой реакции состоит в следующем: 1–2 антитела, иммобилизованных на твердой поверхности (например, на лунках планшета), связываются с соответствующими участками молекул тропонина (антигеном) из исследуемого образца; одновременно или последовательно (в зависимости от типа теста) происходит реакция антигена с 1–2 идентифицирующими антителами, мечеными каким-либо способом (например, используются моноклональные мышиные антитела, конъюгированные с пероксидазой из корня хрена). В результате этих реакций молекулы сТн (I или Т) оказываются фиксированными между антителами (принцип «сэндвича») (рис. 2.1) [1].

Для завершения реакции необходимо некоторое время (период инкубации). По истечении этого времени производится отмывание образца от несвязавшихся компонентов. Затем посредством последовательных

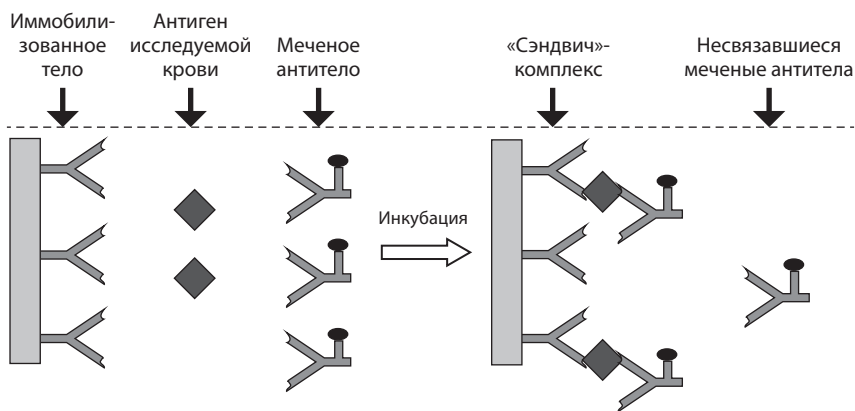


Рис. 2.1. Схематическое изображение иммунохимической реакции, применяющейся для определения концентрации сТн I и Т в крови.



Рис. 2.2. Иммунохимические анализаторы: а – портативный анализатор; б – стационарный анализатор.

химических реакций (индивидуальных для каждого идентифицирующего антитела; например, для антител, конъюгированных с пероксидазой хрена, реагентами являются тетраметилбензидин и соляная кислота) происходит изменение цвета исследуемого раствора. С помощью спектрофотометра измеряют оптическую плотность окрашенного раствора. Интенсивность окрашивания прямо пропорциональна концентрации сТн в образце. Все этапы процесса автоматизированы и выполняются при помощи специальных иммунохимических (иммунохемилюминесцентных) анализаторов (рис. 2.2) [1].

В настоящее время существует более 30 тест-систем определения сТн в периферической крови. При этом в арсенале клиницистов имеются как количественные, так и качественные методы обнаружения сТн, особое место среди них занимают прикроватные экспресс-тесты. Все эти методы позволяют улавливать различные участки (эпитопы) сТн, обладают различной чувствительностью, разными границами нормы. Аналитические характеристики наборов по определению уровней сТн установлены и стандартизированы Международной федерацией клинической химии (International Federation for Clinical Chemistry, IFCC) (табл. 2.1).

Для того чтобы решить, какой диагностикум стоит применять в клинической практике, а от использования какого лучше воздержаться, необходимо иметь четкое представление как минимум о двух характеристиках тропониновых тест-систем: аналитической точности и диагностической чувствительности.

Согласно рекомендации IFCC, достаточная аналитическая точность теста достигается при $CV \leq 10\%$. CV представляет собой меру относительного разброса полученных результатов и рассчитывается по следующей формуле:

$$CV, \% = \frac{SD}{\text{Уровень тропонина, нг/л}} \cdot 100,$$

где SD – стандартное отклонение (нг/л).

Таблица 2.1. Аналитические характеристики тест-систем по определению сТn, зарегистрированных в США (по состоянию на октябрь 2013 г.)

Тест-система	Предел бланка, мкг/л	Предел об- наружения, мкг/л	99-й процен- тил верхней границы нор- мы, мкг/л	10%CV, мкг/л	Обследованная популяция: n: возраст, лет	Эпитоп тропонина, распознаваемый антителами
1. Abbott Architect STAT hs-cTnI	0,0007 – 0,0013	0,0011 – 0,0019	0,0262 M.: 0,0342 Ж.: 0,0156	0,0047	1531: 21–75 (M.: 766: 21–73, Ж.: 765: 21–75)	C: 24–40; D: 41–49
2. Mitsubishi PATHFAST cTnI-II	0,002	0,008	0,029	0,014	490: 18–78	C: 41–49; D: 71–116, 163–209
3. Ortho VITROS Troponin I ES	0,007	0,012	0,034	0,034	–	C: 24–40, 41–49; D: 87–91
4. Roche E 2010/cobas e 411/E 170/ cobas e 601/602 hs-TnI	–	0,005	0,014	0,013	–	C: 125–131; D: 136–147
5. Siemens ADVIA Centaur® Tni-Ultra™	0,006	–	0,04	0,03	648: 17–91	C: 41–49, 87–91; D: 27–40
6. Siemens Dimension VISTA® CTNI	0,015	–	0,045	0,04	199	C: 27–32; D: 41–56
7. Siemens Stratus® CS cTnI	0,03	–	0,07	0,06	101	C: 27–32; D: 41–56
8. Beckman Coulter Access hs-cTnI	0,0020	–	0,0086	0,0086	–	C: 41–49; D: 24–40
9. Nanosphere VeriSens hs-cTnI	0,0002	–	0,0028	0,0005	–	C: 136–147; D: 49–52, 70–73, 88, 169
10. Singulex Erenna hs-cTnI	0,00009	–	0,0101	0,00088	–	C: 41–49; D: 27–41
11. Abbott Architect	<0,01	–	0,028	0,032	449: 18–63 (M.: 224: 18–63, Ж.: 225: 18–62)	C: 87–91, 24–40; D: 41–49
12. Abbott i-STAT	0,02	–	0,08	0,10	–	C: 41–49, 88–91; D: 28–39, 62–78
13. Alere Triage Cardio 3	0,002	0,01	0,02	0,04	–	C: 27–39; D: 83–93, 190–196
14. Beckman Coulter Access Accu	0,01	–	0,04	0,06	–	C: 41–49; D: 24–40