**Руководство "Национальной академии клинической биохимии по лабораторной медицинской практике"**

 **Использование биохимических маркеров при острых коронарных синдромах и сердечной недостаточности.** [**http://www.terramedica.spb.ru/ld1\_2008/rykovodstvo.htm**](http://www.terramedica.spb.ru/ld1_2008/rykovodstvo.htm)

This document has been translated with permission of the National Academy of Clinical Biochemistry, Washington, DC, USA.

 NACB is not responsible for the accuracy of the translation.

 The views presented are those of the authors and not necessarily those of the NACB.

Copyright © 2008 American Association for Clinical Chemistry and Terra Medica

Уважаемые коллеги!

В этом и последующих номерах нашего журнала мы начинаем публикацию «Руководства Национальной академии клинической биохимии по лабораторной медицинской практике использования биохимических маркеров при острых коронарных синдромах и сердечной недостаточности». В подготовке данного документа приняли участие ведущие зарубежные специалисты, занимающиеся изучением вопросов лабораторной диагностики заболеваний сердечной мышцы. Мы полагаем, что знакомство с материалами «Руководства…» позволит преодолеть сложившийся у нас в стране взгляд лабораторных работников и организаторов здравоохранения на возможности лаборатории в этой области. При переводе мы постарались сохранить, насколько это было возможно, построение исходного документа — «Руководства..» и ряд использованных авторами терминов, в частности, «биохимические маркеры», «биомаркеры», хотя любые соединения в организме, в частности, мочевина, креатинин, образующиеся в ходе биохимических реакций, также могут быть отнесены к «биохимическим маркерам». Авторский коллектив:

Дэвид Морроу1,

 Кристофер П. Кэннон1,

 Роберт Л. Джесс2,

 Л. Крисин Ньюби3,

 Ян Равкильд4,

 Алан Б. Сторроу5,

 Алан Х. Б. Ву6,

 Роберт Г. Кристенсон 7\*

Члены комитета НАКБ

 Председатель: Роберт Г. Кристенсон

 Фред С. Эппл, Кристофер П. Кэннон, Гэри Фрэнсиз, Роберт Л. Джесс,

 Дэвид А. Морроу, Л. Кристин Ньюби, Ян Равкильд, Алан Б. Сторроу,

 Уилсон Танг, Алан Х. Б. Ву

1 Brigham and Women’s Hospital, Harvard University, Boston, MA (Женская больница им. Байама, Гарвардский университет, Бостон, США);

2 Medical College of Virginia, Richmond, VA (Медицинский колледж Виргинии, Ричмонд, США);

3Duke University Medical Center, Durham, NC (Медицинский центр Университета Дьюка, Дурхэм, США);

4 Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark (Больница Аархуского университета, Аархус, Дания);

5Vanderbilt University, Nashville, TN (Университет Вандербильта, Нэшвилл, США);

6 University of California at San Francisco, San Francisco, CA (Университет штата Калифорния в Сан-Франциско, Сан-Франциско, США);

7 University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD (Медицинская школа Университета штата Мериленд, Балтимор, США)

Все взаимоотношения членов Комитета с промышленностью представлены на сайте http://www.aacc.org/AACC/members/nacb/LMPG/OnlineGuide/PublishedGuidelines/ACSHeart/heartpdf.htm.

Материалы этой публикации выражают мнение авторов и членов Комитета и не представляют официальную позицию Национальной академии клинической биохимии (НАКБ). Национальная академия клинической биохимии является академией Американской ассоциации клинической химии.

 \* Адрес для переписки с данным автором: Роберт Г. Кристенсон Director, Rapid Response Laboratories, University of Maryland School of Medicine, 22 S. Greene St., Baltimore, MD 21201. Факс 410-328-5880; e-mail rchristenson@umm.edu.

Английская версия получена 27 декабря 2007 г., принята к публикации 27 декабря 2007 г, ранее размещена в Интернете по адресу DOI: 10.1373/clinchem.2006.084194

 © Американская Ассоциация клинической химии и Американская кардиологическая ассоциация, 2007

 I. Общий обзор по острому коронарному синдрому

 А. Определение терминов

 Б. Патогенез и лечение ОКС

II. Использование биохимических маркеров при первичной оценке ОКС

А. Диагноз инфаркта миокарда

 1. Биохимические маркеры некроза миокарда

 2. Оптимальное время получения образцов

 3. Критерии диагноза ИМ

 4. Дополнительные соображения по использованию биомаркеров для диагноза ИМ

Б. Категории раннего риска

 1. Биохимические маркеры повреждения сердца

а. Патофизиология

 б. Связь с клиническими исходами

 в. Граничные величины для принятия решений

 г. Принятие терапевтических решений

 2. Натрийуретические пептиды

а. Патофизиология

 б. Связь с клиническими исходами

 в. Граничные величины для принятия решений

 г. Принятие терапевтических решений

 3. Биохимические маркеры воспаления

а. Патофизиология

 б. Связь с клиническими исходами

 в. Граничные величины для принятия решений

 г. Принятие терапевтических решений

 4. Биохимические маркеры ишемии

 5. Подходы к использованию нескольких маркеров

 6. Новые маркеры

III. Использование биохимических маркеров при ОКС без подъема сегмента ST (ST(-)ОКС)

А. Принятие клинических решений

 1. Биохимические маркеры повреждения сердца

а. Низкомолекулярный гепарин

 б. Ингибирование рецептора гликопротеина IIb/IIIa

 в. Ранние инвазивные стратегии

 2. Другие биохимические маркеры

Б. Определение биохимических маркеров после постановки диагноза

 IV. Использование биохимических маркеров в лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ST(+)ИМ)

А. Неинвазивная оценка реперфузии

 Б. Определение биохимических маркеров после постановки диагноза ИМ

 **ПЕРЕЧЕНЬ ОРГАНИЗАЦИЙ, СОГЛАСИВШИХСЯ УЧАСТВОВАТЬ В ПОДГОТОВКЕ «РУКОВОДСТВА ...»**

 Управление по качеству исследований в здравоохранении (Agency for Health Care Research Quality), www.ahrq.gov

 Американская академия вспомогательного медицинского персонала (American Academy of Physician Assistants), www.aapa.org

 Американская ассоциация медсестер в интенсивной терапии (American Association of Critical Care Nurses), www.aacn.org

 Американская ассоциация медсестер в охране труда (American Association of Occupational Health Nurses), www.aaohn.org

 Американская коллегия кардиологии (American College of Cardiology), www.acc.org

 Американская коллегия торакальных врачей (American College of Chest Physicians), www.chestnet.org

 Американская коллегия врачей скорой помощи (American College of Emergency Physicians), www.acep.org

 Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association), www.americanheart.org

 Американский Красный Крест (American Red Cross), www.redcross.org

 Ассоциация афроамериканских кардиологов (Association of Black Cardiologists), www.abcardio.org

 Коллегия американских патологов (College of American Pathologists), www.cap.org

 Центры контроля и профилактики заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention), www.cdc.gov

 Ассоциация медсестер скорой помощи (Emergency Nurses Association), www.ena.org

 Управление по пищевым и медицинским продуктам (Food and Drug Administration), www.fda.gov

 Глобальная рабочая группа по ревизии консенсуса Европейского общества кардиологов и Американской кардиологической ассоциации относительно инфаркта миокарда (Global Task Force for Revision of ESC/ACC MI Consensus Development )

 Национальная ассоциация лаборантов в неотложной медицине (National Association of Emergency Medical Technicians), www.naemt.org

 Национальная ассоциация врачей скорой помощи (National Association of EMS Physicians), www.naemsp.org

 Национальная ассоциация директоров государственных служб скорой помощи (National Association of State Emergency Medical Services Directors), www.nasemsd.org

 Национальный институт сердца, легких и крови (National Heart, Lung, and Blood Institute), www.nhlbi.nih.gov

 Национальная медицинская ассоциация (National Medical Association), www.nmanet.org

 Общество академической неотложной медицины (Society for Academic Emergency Medicine), www.saem.org

 Общество оказания помощи при боли в груди (Society for Chest Pain Center Providers), www.scpcp.org

 Общество общей медицины внутренних болезней (Society for General Internal Medicine), [www.sgim.org](http://www.sgim.org)

**Глава 1**

 **Руководство "Национальной академии клинической биохимии по лабораторной медицинской практике":** Клинические характеристики и использование биохимических маркеров при острых коронарных синдромах **. Предисловие.** Роберт Г. Кристенсон, Председатель Комитета Национальной академии клинической биохимии по вопросам «Руководства по лабораторной медицинской практике использования биохимических маркеров при острых коронарных синдромах и сердечной недостаточности»

«Руководство по лабораторной медицинской практике использования биохимических маркеров при коронарной болезни сердца при острых коронарных синдромах и сердечной недостаточности» (РЛМП) было впервые опубликовано Национальной академией клинической биохимии (НАКБ) США в июле 1999 г. [1]. Многочисленные данные, ставшие достоянием научного сообщества после публикации этого документа, существенно дополнили базу данных о сердечных биомаркерах. Такое расширение знаний значительно увеличило диапазон рекомендаций по использованию сердечных биомаркеров, что, в частности, потребовало учитывать дополнительные маркеры, кроме тех, которые относятся к некрозу миокарда. Для выработки позиции относительно этих достижений и их влияния на использование биомаркеров в клинической практике НАКБ назначила председателя и членов Комитета РЛМП, перед которым была поставлена цель пересмотреть и расширить прежние рекомендации и разработать новое «Руководство по использованию биомаркеров при остром коронарном синдроме и сердечной недостаточности». Его цель — дать указания по определению и интерпретации результатов определения сердечных биомаркеров при острых коронарных синдромах (ОКС) и сердечной недостаточности в клинической и лабораторной работе и по получению и дальнейшему прохождению результатов определения этих биомаркеров при лечении больных с ОКС. Кроме того, в нем представлены рекомендации по интерпретации результатов определения этих биомаркеров при иных состояниях, чем ОКС и сердечная недостаточность. В том что касается ОКС, основное внимание уделено подгруппе больных без подъема сегмента ST на ЭКГ, поскольку именно в этих случаях биомаркеры имеют наибольшее значение для диагностики и лечения. Подразумевается, что разделы руководства содержат рекомендации по анализу при выполнении важных тестов в таких клинических ситуациях. Мы настоятельно советуем специалистам по лабораторной диагностике знакомить клиницистов с аналитическими возможностями тест-систем, поскольку есть свидетельства того, что это может влиять на принятие решение, причем иногда неожиданным образом [2]. Руководство состоит из шести глав: глава 1 «Клиническое использование биомаркеров острых коронарных синдромов (ОКС)», глава 2 «Аналитические вопросы определения биомаркеров ОКС», глава 3 «Клиническое использование биомаркеров сердечной недостаточности», глава 4 «Аналитические вопросы определения биомаркеров сердечной недостаточности», глава 5 «Получение и прохождение результатов анализов по месту лечения», глава 6 «Сердечные биомаркеры и состояния другой этиологии». Каждая глава подготовлена коллективом авторов, входящих в состав Комитета. По отдельным специальным вопросам к написанию каждой главы привлекались эксперты с целью оптимизировать содержание и качество материала. «Вопросы» к каждой главе соответствуют рассматриваемым в ней проблемам и определяют ее организацию, которая призвана облегчать читателю поиск нужной информации. Этот формат отчасти способствует и оперативному обновлению содержания глав в будущем, а также позволяет публиковать отдельные разделы в соответствующих журналах по медицинской практике и лабораторной диагностике. В подготовке руководства участвовал весьма многочисленный коллектив авторов. Среди них были специалисты по лабораторной диагностике (Apple, Christenson, Wu), а также эксперты по ОКС (Cannon, Jesse, Morrow, Newby, Ravkilde) и сердечной недостаточности (Jesse, Francis, Tang) в острых ситуациях. Неотложную медицину представляет доктор Storrow. Важно, что все указанные специалисты имеют опыт взаимодействия в экстренных условиях. Для привлечения к подготовке руководства максимального числа участников его предварительные версии были выставлены для комментариев на сайте НАКБ (http://www.aacc.org/AACC/members/nacb/LMPG/OnlineGuide/DraftGuidelines/BioHearFailure/), а также представлены в октябре 2004 г. на конференции им. Арнольда О. Бекмана «Сердечные маркеры: Выработка указаний и улучшение результатов». Ниже приведен перечень организаций, представители которых участвовали в рецензировании документа и в конференции. ОКС и сердечная недостаточность являются проблемами всемирного масштаба, поэтому заинтересованные стороны не ограничены пределами США. Вопросы анализа разрабатывались в сотрудничестве с Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) при участии ее Комитета по стандартизации маркеров повреждения сердца, председателем которого является доктор Apple. Несколько членов комитета НАКБ (Apple, Ravkilde, Newby) также входили в рабочую группу по пересмотру определения инфаркта миокарда. Кроме того, доктор Аллан Яффе, руководитель секции биохимических маркеров этой рабочей группы, стал соавтором двух глав руководства. Это международное сотрудничество стало важным и ценным каналом получения комментариев и материалов от коллег и заинтересованных сторон. Поскольку руководство предназначено для применения в лабораториях и клинической практике, обоснованность научных данных, лежащих в основе каждой рекомендации, характеризуется с использованием модифицированной формы ранжирования, принятой Американской кардиологической ассоциацией/Американской коллегией кардиологов, которая в общем виде представлена ниже. Для каждой рекомендации обозначения I, Ia, IIb и III описывают показания, а заглавные (латинские) буквы от А до C соответствуют весомости доказательств. Уровни обоснованности, указанные в руководстве, определялись при участии всего авторского коллектива. Все проблемы, связанные с ранжированием, подробно обсуждались до достижения полного консенсуса. В разделе «Обсуждение» каждой главы рассматриваются относительные выгоды, ненамеренные последствия и риски. Изложение построено так, чтобы была ясно видна связь между каждой рекомендацией и ее обоснованием в соответствующем клиническом или лабораторном контексте. **Модифицированная классификация Американской коллегии кардиологов/Американской кардиологической ассоциации**  **Сводка по показаниям** I. Состояния, для которых имеются свидетельства или согласие по вопросу о том, что данная лабораторная или терапевтическая процедура полезна и эффективна.

II. Состояния, для которых имеются противоречивые сведения или разные мнения по вопросу о том, что данная лабораторная или терапевтическая процедура полезна и эффективна:

a. Сведения/мнения склоняются в пользу полезности/эффективности.

b. Полезность/эффективность недостаточно обоснована.

III. Состояния, для которых имеются свидетельства или согласие по вопросу о том, что данная лабораторная или терапевтическая процедура бесполезна и неэффективна, а в некоторых случаях и вредна.

**Степень обоснованности**

**А.** Данные получены в многочисленных рандомизированных или должным образом спланированных клинических испытаниях на большом числе больных.

**B.** Данные получены в небольшом числе рандомизированных или надлежащим образом спланированных клинических испытаниях на небольшом числе больных.

**C.** Рекомендация основана главным образом на мнении экспертов.

Наша цель состояла в том, чтобы рекомендации в этом руководстве стали конкретными и недвусмысленными. С этой целью все рекомендации перечислены в начале соответствующего раздела главы. Там, где это уместно, указаны разные варианты их применения. Использование руководства предусматривает тесное взаимодействие врачей и другого медицинского персонала, а также администраторов в каждой области. В руководстве также подчеркивается необходимость сотрудничества с производителями реактивов и оборудования с целью доводить до их сведения клинические потребности, что играет решающую роль в реализации даваемых рекомендаций. Многие из этих вопросов особенно важны для проведения анализов по месту лечения, и в соответствующей главе даны рекомендации относительно того, как обеспечивать доступность необходимых анализов и контроль их качества. Также обсуждаются финансовые вопросы, но без ухода в детали, которые зависят от политики денежных компенсаций на местах и от проблем международного финансирования. Само участие в подготовке руководства было безвозмездным, если не считать некоторого финансового участия со стороны NACB/AACC. Все потенциальные конфликты интересов внутри комитета NACB по разработке этого руководства и среди привлеченных участников авторского коллектива указаны на сайте. В целом руководство было разработано с учетом наилучших доступных обоснований и при существенном вкладе со стороны признанных экспертов и профессиональных организаций. Если не считать образовательных целей и широкого распространения, внедрение этих рекомендаций не должно встречать большого числа препятствий, и каждую рекомендацию следует рассматривать как ключевую. В этом смысле данное руководство описывает оптимальное использование биохимических маркеров ОКС и сердечной недостаточности.

**I. Общий обзор по острому коронарному синдрому А. Определение терминов** Термин «острый коронарный синдром» (ОКС) относится к сочетанию клинических симптомов, вызываемых острой ишемией миокарда [1, 2]. Из-за повышенного риска сердечной смерти или повышенного риска ишемических осложнений больные с ОКС должны быть выделены среди всех тех, кого направляют для срочного обследования в связи с симптомами, не связанными с травмой в области груди (в США это 8 миллионов пациентов ежегодно) [3]. На практике термины «подозрение на ОКС» или «возможный ОКС» используются в медицине на ранних стадиях обследования для описания больных, у которых симптомокомплекс соответствует ОКС, но диагноз еще не поставлен [1].

На основании ЭКГ с 12 отведениями, снятой при первом осмотре, пациентов с ОКС подразделяют на две основные категории (рис. 1.1): те, у кого сегмент ST на ЭКГ повышен, что является признаком ИМ с повышенным сегментом ST, (ST(+)ИМ), и те, у кого у кого сегмент ST понижен и зубцы T не изменены или аномалии ЭКГ отсутствуют (ОКС без повышения сегмента ST, ST( )ОКС). Термин ST( )ИМ охватывает как нестабильную стенокардию, так и случаи инфаркта без повышения сегмента ST (ST(-)ИМ), см. раздел Б. Нестабильная стенокардия и ST( )ОКС считаются близкородственными состояниями, имеющими общий патогенез, но разную тяжесть проявлений [1]. Конкретно ST( )ОКС отличается от нестабильной стенокардии тем, что ишемия в первом случае достаточно тяжелая по силе и длительности, чтобы вызвать необратимое повреждение миокарда (некроз), который в клинике распознается по выявлению биомаркеров повреждения миокарда [4].



**Б. Патогенез и лечение.** Важно понимать, что острый коронарный синдром является синдромом с гетерогенной этиологией, подобно гипертензии или анемии [5]. Тем не менее его наиболее частой причиной является атеросклероз коронарных артерий с эрозией или разрывом атеросклеротической бляшки, когда способствующее коагуляции содержимое ядра атеромы контактирует с тромбоцитами и факторами свертывания крови, что инициирует образование внутриартериального тромба [6–8]. У большинства больных с ОКС тромбы чаще обструктивные или только временно обтурирующие просвет сосуда, что приводит к коронарной ишемии без стойкого повышения сегмента ST (нестабильная стенокардия или ST(-) ОКС). У остальных больных с ОКС (примерно 30%) [9] внутриартериальные тромбы вызывают полную окклюзию артерии, которая является причиной ОКС, что приводит к ST(+)ИМ. Терапевтические мероприятия, направленные на предотвращение образования тромбов и агрегации тромбоцитов для прекращения развития или рецидивов коронарного тромбоза, являются основными в лечении большинства больных со всем спектром вариантов ОКС [1, 2, 10]. Подгруппа больных с ST(+)ИМ состоит из кандидатов на немедленное лечение с помощью фибринолитиков или чрескожных коронарных вмешательств [10]. Напротив, проведение фибринолиза оказалось противопоказанным для больных с ST(-)ОКС [1, 11]. С учетом общепризнанных представлений об этиологии ОКС описаны его основные причины: (1) разрыв атеросклеротической бляшки с острым тромбозом; (2) прогрессирующая механическая обструкция; (3) воспаление; (4) вторичная нестабильная стенокардия (например, из-за тяжелой анемии или гипотиреоза); (5) динамическая обструкция (коронарная вазоконстрикция) [12]. Редко бывает так, чтобы какой-либо из этих факторов существовал в отдельности. Больные с ОКС значительно различаются между собой в смысле соотношений вкладов со стороны этих факторов, и поэтому, вероятно, полезными для них будут разные терапевтические подходы, а для их выбора полезным может быть выявление доминирующего фактора у каждого отдельного пациента [12]. По мере появления новых биомаркеров, отражающих разнообразие патогенных факторов острой ишемической болезни сердца, продолжаются исследования возможности использовать их в качестве неинвазивных средств, позволяющих лучше понимать причины и следствия ОКС. В соответствии с гетерогенностью патогенеза ОКС, значительно варьирует риск смерти от ишемического эпизода или его повторения. В результате этого в фокусе современных клинических подходов к ОКС оказались эффективное ранжирование по риску и соответствующий выбор лечения [14, 15]. Вдобавок раннее лечение пациентов с несомненным ОКС может снизить степень повреждения миокарда, поэтому быстрая постановка диагноза и начало лечения также имеют ключевое значение для работы с такими больными [1]. Отсюда следует, что цель исходного обследования пациентов с нетипичными болями в грудной клетке является двоякой: (а) оценка вероятности того, что симптомы больного имеют отношение к отрой коронарной ишемии, и (б) оценка риска рецидивов сердечных эпизодов, в том числе смерти и повторной ишемии [1]. В сочетании с изучением анамнеза, клинической картиной и интерпретацией ЭКГ сердечные биомаркеры представляют ценность для достижения обеих целей.

**II. Использование биохимических маркеров в первичной диагностике**

**А. ДИАГНОЗ ИНФАРКТА МИОКАРДА**

**Рекомендации по использованию биохимических маркеров для диагноза инфаркта миокарда**

**Класс I**

1. Биомаркеры некроза миокарда следует определять у всех больных с симптомами, соответствующими ОКС (уровень обоснованности: C). 2. Клинические характеристики больных (анамнез, обследование) следует использовать в сочетании с биомаркерами при диагностическом обследовании в связи с подозрением на ИМ (уровень обоснованности: C).

3. Сердечный тропонин является предпочтительным маркером для постановки диагноза ИМ. Креатинкиназа типа MB (КК-МВ) при массовых анализах является приемлемой альтернативой, когда возможность определения сердечного тропонина отсутствует (уровень обоснованности: А).

4. Кровь следует получать для анализа при поступлении в стационар и затем по мере клинической необходимости. В большинстве случаев кровь надо получать при поступлении и через 6–9 часов (уровень обоснованности: C).

5. Если анамнез свидетельствует в пользу ОКС, нижеследующее считается указанием на некроз миокарда, соответствующий ИМ (уровень обоснованности С):

 а. Максимальная концентрация сердечного тропонина за пределами 99% интервала значений (при оптимальной точности, соответствующей <10% коэффициента вариации) контрольной группы хотя бы в одном случае в течение 24 часов после клинического события (для определения времени начала повреждения полезно выявление наличия подъема или снижения концентрации маркера);

 б. Максимальная концентрация КК-МВ за пределами 99% интервала значений контрольной группы того же пола в двух последовательно взятых пробах крови (результаты определения КК-МВ должны повышаться и/или снижаться).

**Класс II B**

1. Для больных, обследуемых в пределах 6 часов после появления симптомов, следует учитывать, кроме сердечного тропонина, ранние маркеры некроза миокарда. Наиболее исследованным в этом смысле является миоглобин (уровень обоснованности B).

2. Ускоренный «вводный» протокол с частым взятием крови для определения маркеров некроза миокарда может быть уместен, если он привязан к терапевтическим стратегиям (уровень обоснованности: С).

**Класс III**

1. Массовую концентрацию КК-МВ, активность КК-МВ, аспартатаминотрансферазу (АсАТ), β-гидроксибутиратдегидрогеназу и/или лактатдегидрогеназу не следует использовать в качестве биомаркеров для диагностики ИМ (уровень обоснованности: С).

2. Для больных с диагностическими аномалиями ЭКГ при поступлении (например, новое повышение сегмента ST) диагностику и лечение не следует затягивать до получения результатов анализа биомаркеров (уровень обоснованности: C).

**1. Биохимические маркеры некроза миокарда.**

Некроз миокарда сопровождается высвобождением структурных белков и других внутриклеточных макромолекул в интерстициальное пространство вследствие нарушения целостности клеточных мембран. В число этих биомаркеров миокардиального некроза входят сердечный тропонин I и T (сТnI и сТnT), КК, миоглобин, лактатдегидрогеназа и другие (табл. 1.1). Исходя из большей чувствительности и тканевой специфичности в сравнении с другими известными биомаркерами некроза, предпочтительным биомаркером для выявления повреждения миокарда считается сердечный тропонин. Для диагноза острого, развивающегося или недавнего ИМ требуется выявление характерного подъема или снижения уровня биомаркера некроза в сочетании с клиническими признаками (симптомы или ЭКГ) того, что причиной повреждения миокарда является ишемия. Поскольку распознавание ИМ важно для прогноза и лечения, определение биомаркеров некроза показано для всех больных с подозрением на ОКС. Важные характеристики этих биомаркеров рассмотрены в этом разделе далее.



Таблица 1.1. Свойства биомаркеров некроза миокарда

**Примечание. Время первого повышения составляет 1–3 ч для миоглобина, 3–4 часа для массовой концентрации КК-МВ, 3–4 часа для сТnT и 4–6 ч для cТnI. h-FABP — heart fatty acid-binding protein (сердечный белок, связывающий жирные кислоты) Адаптировано из: Christenson R. H. and Azzazy H. M. E. Biomarkers of necrosis: past, present and future // Morrow D. A., ed. Cardiovascular Biomarkers: Pathophysiology and Clinical Management. — N. Y. : Humana Press, 2006.**

В отличие от КК, сТnI и сТnT имеют изоформы, являющиеся уникальными для кардиомиоцитов, и их можно определять при использовании моноклональных антител, специфичных к эпитопам сердечной формы [16–19]. Преимущества сердечного тропонина перед другими биомаркерами установлены в клинических исследованиях. Определение сердечного тропонина связано с меньшим числом ложноположительных результатов в условиях сопутствующего повреждения скелетных мышц, например, после травмы или хирургической операции [16, 20, 21], а также обеспечивает наилучшее выявление повреждения миокарда, когда концентрация КК-МВ нормальна или увеличена в минимальной степени [16, 22, 23]. Более того, связь между повышенной концентрацией сердечного тропонина и увеличением риска повторных эпизодов нарушений работы сердца у больных с нормальным уровнем КК-МВ в сыворотке крови и подозрением на ОКС подтверждает клиническую значимость определения тропонина в крови у пациентов, у которых ранее установили диагноз нестабильной стенокардии. Пример одного из исследований представлен на рис. 1.2 [24–26].



Рисунок 1.2.Риск смерти и рецидивов ишемии у больных с ST(-)ОКС

 и нормальными результатами серийного определения КК-МВ

 и с повышением или без повышения исходной концентрации

 сердечного тропонина I (Dimension RxL Dade Behring).

 Как рассмотрено в разделе II-Б1в, пороговый уровень в этом исследовании специфичен

 для использованного метода (по Morrow и соавт. [67]).

 ЭР — экстренная реваскуляризация в связи с повторной ишемией

В тех случаях, когда определение сердечного тропонина невозможно, наилучшей альтернативой служит определение КК-МВ. Хотя общая КК является чувствительным маркером повреждения миокарда, у него невысокая специфичность из-за высокой концентрации КК в скелетных мышцах при сравнении с кардиомиоцитами. Благодаря более высокой концентрации в сердечных миоцитах при сравнении с миоцитами скелетных мышц изофермент МВ-креатинкиназы обеспечивает лучшую чувствительность и специфичность при сравнении с общей КК. Тем не менее КК-МВ составляет 1–3% креатинкиназы скелетных мышц и присутствует в минимальных количествах в кишечнике, диафрагме, матке и предстательной железе. В связи с этим специфичность определения КК-МВ может быть снижена при значительных повреждениях этих органов, особенно скелетных мышц. Для большей специфичности выявления острого ИМ важны серийные определения, свидетельствующие о характерном повышении и/или снижении уровня данного маркера. Альтернативу повреждению сердечной мышцы следует искать, когда КК-МВ повышена при концентрации тропонина ниже 99 процентиля. Определение массовой концентрации КК-МВ обладает высокими аналитическими и диагностическими рабочими характеристиками, в связи с чем оно явно предпочтительнее при сравнении с определением активности КК-МВ (см. в разделе «Аналитические проблемы с биомаркерами при ОКС»). Общую КК, лактатдегидрогеназу и аспарататаминотрансферазу, при всем их большом историческом значении, не следует использовать для диагностики ИМ, потому что они характеризуются низкой специфичностью в отношении повреждения сердечной мышцы, и в настоящее время имеются более специфичные альтернативные биомаркеры некроза. У миоглобина из-за его высокой концентрации в скелетных мышцах имеются такие же ограничения, как и у этих маркеров. Однако, благодаря его низкой молекулярной массе и, следовательно, быстрому повышению при некрозе миокарда, он сохранил свою ценность в качестве маркера очень раннего ИМ. Клинические исследования показывают, что сочетанное применение миоглобина и более специфичных маркеров некроза миокарда (сердечный тропонин или КК-МВ) может быть полезным для раннего исключения возможности ИМ [27, 28]. Показано, что стратегии использования нескольких маркеров, включая миоглобин, выявляют больных с ИМ быстрее, чем лабораторное определение одного маркера [29, 30]. Однако это потенциальное преимущество миоглобина может сойти на нет из-за появления современных подходов к определению границ для принятия решения и из-за повышения чувствительности новых методов определения тропонина [31]. Изоформы КК-МВ также можно использовать в качестве раннего индикатора ИМ [32], но в настоящее их не определяют в связи с тем, что необходимые для их выявления тест-системы не производятся.

**2. Оптимальное время получения материала**

Оптимальное время получения материала для определения биомаркеров ИМ зависит от свойств доступных для лаборатории биомаркеров и от факторов, относящихся к самим больным (время и длительность симптомов до обследования и общая вероятность ОКС). КК-МВ начинает возрастать в пределах 3–4 часов после начала повреждения миокарда и снижаться до нормальных значений к 48–72 часам (рис. 1.3). Уровень сердечного тропонина повышается так же, как и КК-МВ, но остается повышенным до 4–7 дней в случае сТnI и до 10–14 дней в случае cТnT. Причина различий состоит в том, что за первоначальным высвобождением сердечного тропонина из цитоплазмы клеток (3–8%) следует более медленное выделение тропонина из распадающихся сердечных миофиламентов [33]. Напротив, концентрация миоглобина начинает расти уже через час после начала повреждения миоцитов и возвращается к норме в пределах 12–24 часов.



Рисунок 1.4. Риск смерти или ИМ в зависимости от результатов определения тропонина у больных с подозрением

 на ОКС. Адаптировано из: Braunwald E. [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 36. — Р. 970–1062. Подобная кинетика повышения уровня КК-МВ и сердечного тропонина в сыворотке крови обычно не позволяет определить некроз миокардиоцитов очень рано (1–3 ч) и задерживает достижение максимальной чувствительности этими маркерами до 6 и более часов после начала ИМ [34–36]. Точно определить время развития заболевания на основании жалоб пациента часто бывает весьма проблематично [10]. Поэтому чтобы обеспечить достаточную чувствительность выявления ИМ, у большинства пациентов кровь следует брать для исследования при первичном обследовании в больнице и через 6–9 часов после него (если только точное время развития симптомов неизвестно). С учетом совершенствования методов определения тропонина считается, что тестирование в сроки до 6–9 часов после появления симптомов обеспечивает оптимальную чувствительность в большинстве случаев. Однако, если первые анализы дали отрицательные результаты, но при этом имеются веские или умеренные клинические основания подозревать ИМ, или если предполагаемые ишемические эпизоды повторяются, следует рассматривать возможность повторных анализов в период от 12 до 24 часов. Среди больных с повышением сегмента ST такое серийное определение увеличивает долю случаев с выявленным повреждением миокарда от 49 до 68% на сроке 8 часов и повышает точность оценки риска [37]. Более частое раннее определение сердечного тропонина и/или КК-МВ, особенно в сочетании с миоглобином, можно рассматривать как подход к раннему выявлению ИМ и его лечению [38, 39]. Ценность этой стратегии, как и использование изменения уровня маркеров некроза при повторном определении через каждые два часа, также показана в некоторых исследованиях, посвященных возможности ускоренного исключения возможности ИМ [40–42].

**3. Критерии выявления инфаркта миокарда**

Для диагностики острого развивающегося или недавнего ИМ необходимо выявление факта повышения концентрации маркеров некроза миокарда в крови при наличии клинического синдрома, соответствующего ишемии миокарда. Для того чтобы выяснить, является ли некроз миокарда, проявляющийся повышением концентрации этих маркеров, следствием ишемии миокарда или какой-либо другой причины, результаты определения биомаркеров следует сопоставлять с данными клинического обследования, анамнеза и электрокардиографии [4, 43]. Вопрос специфичности сердечного тропонина не следует связывать с вопросом о механизме повреждения (например, МИ или миокардит) [44, 45]. Когда имеет место повышение уровня маркера в отсутствие признаков ишемии миокарда, следует предпринять тщательные поиски других возможных причин повреждения сердечной мышцы. Повышенная концентрация сердечного тропонина определяется как превышающая 99% значений для контрольной группы. Рекомендации по аналитическому определению тропонина и его характеристики описаны в разделе «Аналитические аспекты определения биомаркеров при ОКС». Концентрация сердечного тропонина, превышающая указанный предел хотя бы один раз за время клинического события, свидетельствует о некрозе миокарда. Аналогично диагностический предел для КК-МВ определяется как 99% значений (с приемлемой ошибкой) в контрольной группе того же пола. Ввиду сниженной тканевой специфичности в сравнении с тропонином рекомендуется, чтобы в большинстве случаев биохимическим признаком некроза миокарда считались минимум два последовательных определения КК-МВ с результатами выше указанного предела. Использование общей активности КК для диагностики ИМ не рекомендуется. Однако в отсутствие возможности получить данные по тропонину или КК-МВ (концентрация или активность), когда доступны только данные по общей КК, рекомендуемым порогом для принятия решения будет превышение верхнего предела контрольной группе более чем два раза. Повышение и/или снижение КК-МВ или общей КК дает дополнительное свидетельство в пользу диагноза острого ИМ. Дополнительно в случаях, когда уровень сердечного тропонина находится в пределах 10% коэффициента вариации и 99 процентиля, а также в случаях хронического повышения (например, при почечной недостаточности) использование характера изменений уровня маркера (повышение или понижение) часто облегчает выявление «острых» больных.

 **4. Дополнительные соображения по использованию биомаркеров для диагноза инфаркта миокарда**

Критерии ИМ, приведенные в этом и других руководствах [4], основаны на том положении, что любой надежно выявляемый некроз миокардиоцитов, если он вызван ишемией миокарда, представляет собой ИМ. Появление более надежных и чувствительных биомакеров некроза, таких как сердечный тропонин, сделало возможным детектирование гораздо меньших по размерам участков повреждения сердечной мышцы [46]. Более того, вероятно, что последующие поколения методов определения сердечного тропонина снизят этот порог. Изящные гистологические исследования в моделях коронарной ишемии на животных дали убедительные доказательства того, что высвобождение КК из кардиомиоцитов происходит при некрозе миокарда, но не при его обратимом повреждении. Напротив, данные по сердечному тропонину в этом отношении противоречивы [47]. Увеличение концентрации сТnI и сТnT наблюдали на моделях ишемии на животных без гистологических признаков необратимого повреждения клеток [48]. Существенным ограничением таких экспериментальных данных является возможность пропустить небольшие участки некроза при микроскопическом исследовании. Кроме того, возможно, что высвобождение сердечного тропонина в кровоток является результатом обратимого повреждения клеточных мембран миоцитов, приводящего в выходу тропонина, находящегося в цитоплазме [49]. Тем не менее на основании сведений, накопившихся к настоящему времени, данное руководство отражает преобладающее консенсусное мнение [43], согласно которому любое надежно выявляемое повышение сердечного тропонина является патологическим и, скорее всего, свидетельствует о некрозе. Настоящий Комитет будет приветствовать дополнительные исследования для определения того, смогут ли нынешнее или будущие поколения тест-систем на сердечный тропонин выявлять высвобождение белка, которое происходит при обратимом повреждении из-за ишемии без инфаркта.

Определение более чем одного специфичного маркера некроза миокарда (например, сердечного тропонина и КК-МВ) не является необходимым для постановки диагноза инфаркта миокарда и не рекомендуется. Использование серийных определений КК-МВ по ходу лечения или после постановки диагноза ИМ рассмотрено в разделе IV-Б. Определение ранних маркеров некроза в сочетании с сердечным тропонином может быть уместным в некоторых ситуациях, как это описано в разделе II-АI. Несмотря на центральную роль маркеров некроза в постановке диагноза острого ИМ, в клинике сохраняют ценность другие диагностические методологии. В частности, острое повышение сегмента ST на ЭКГ в сочетании с типичным клиническим синдромом имеет очень высокую предсказательную значимость в отношении острого ST(+)ИМ и должно указывать на целесообразность подходящей стратегии коронарной реперфузии [10]. В сыворотке крови пациентов, обследуемых в пределах 6 часов после появления симптомов, могут отсутствовать выявляемые концентрации биомаркеров некроза. Однако, с учетом критической важности быстрого лечения для его исхода у больных с ST(+)ИМ, терапию не следует откладывать в ожидании подтверждающего определения биомаркеров.

**Б. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РАНЖИРОВАНИЮ РАННЕГО РИСКА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ У БОЛЬНЫХ С ОКС**

**Класс I**

1. Больные с подозрением на ОКС должны проходить раннее ранжирование по риску на основании интегрированной оценки симптомов и результатов объективного обследования, ЭКГ и определения биомаркеров (уровень обоснованности: C).

2. Предпочтительным маркером для ранжирования риска является сердечный тропонин и, при возможности, его следует определять у всех больных с подозрением на ОКС. У больных с клиническими симптомами, соответствующими ОКС, максимальные (пиковые) концентрации, превышающие 99% для контрольной группы, должны рассматриваться как свидетельство повышенного риска смерти или повторных ишемических эпизодов (уровень обоснованности: А).

3. Кровь следует получать для исследования при госпитализации и затем серийно, интервалы между заборами зависят от клинических обстоятельств. Для большинства больных кровь следует получать при госпитализации и через 6–9 часов (уровень обоснованности: B).

**Класс II A**

1. У больных с клиническим синдромом, соответствующим ОКС, для оценки риска может быть полезным, в дополнение к определению сердечного тропонина, определение концентрации С-реактивного белка (СРБ). Преимущества лечения с его использованием остаются неясными (уровень обоснованности: А).

2. У больных с клиническим синдромом, соответствующим ОКС, для оценки риска может быть полезным, в дополнение к определению сердечного тропонина, определение мозгового натрийуретического пептида (МНП) или N-терминального про-МНП (N-про-МНП). Преимущества лечения с учетом их концентрации остаются неясными (уровень обоснованности: А).

**Класс II B**

1. Для исключения возможности ОКС у больных с низкой клинической вероятностью ишемии миокарда может быть полезным, в дополнение к сердечному тропонину и ЭКГ, определение маркеров ишемии миокарда (уровень обоснованности: C).

2. У больных с клиническими симптомами, соответствующими ОКС, способствовать ранжированию риска может стратегия использования нескольких маркеров, включающая, в дополнение к анализу сердечного тропонина, определение двух или более маркеров, которые отражают разные патофизиологические механизмы (уровень обоснованности: C).

3. Раннее повторное взятие крови для определения сердечного тропонина (например, через 2–4 часа после обследования) может быть уместным, если оно увязано с терапевтическими стратегиями (уровень обоснованности: C).

**Класс III**

Биомаркеры некроза не следует использовать для рутинного скрининга больных с низкой клинической вероятностью ОКС (уровень обоснованности: C).

**1. БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕРДЦА**

**а. Патофизиология**

Обнаружение сердечного тропонина в периферической крови указывает на повреждение миокарда (см. раздел II-А1). Дополнительные патофизиологические корреляты повышения тропонина были выявлены в клинических исследованиях ОКС. Ангиографические данные в исследованиях у больных с ST(-)ОКС показали, что повышенные концентрации тропонина связаны с большей сложностью и тяжестью патологических изменений, более частыми тромбозами и более выраженными нарушением тока крови в артерии, которая является причиной ОКС [50–53]. Кроме того, повышенная концентрация тропонина связана с нарушением перфузии ткани миокарда (микроваскулярная перфузия) и, предположительно, отражает эмболизацию дистальной коронарной артерии агрегатами тромбоцитов [52]. Повышенные концентрации тропонина ассоциируются с более высокой вероятностью неблагоприятного исхода ангиопластической операции, включая очень медленный ток крови (невосстановленный кровоток), несмотря на то что раскрытие эпикардиальной артерии при этом клиническом синдроме считается результатом дистальной микроваскулярной обструкции [52]. Успехи в понимании патогенеза ОКС указывают на эти явления микроэмболизации и микроваскулярной обструкции как на важные факторы неблагоприятных исходов [55]. Как таковая, видимая связь между микроэмболизацией и высвобождением сердечного тропонина может лежать в основе, по крайней мере отчасти, связи между этим биомаркером и последующими повторениями клинически значимых событий.

**б. Связь с клиническими исходами**

Наличие некроза миокарда, выявляемого с помощью креатинкиназы, является важным и признанным прогностическим признаком в оценке больных с ОКС [56]. Вдобавок концентрация биомаркеров некроза в крови демонстрирует устойчивую, зависящую от их уровня, связь с риском близкой или отдаленной смерти [57, 58]. Конкретно у больных с ST(-)ОКС вероятность смерти через 30 дней после определения концентрации КК-МВ при госпитализации постепенно увеличивается от 1,8% для тех, у кого КК-МВ ниже верхнего предела контрольного диапазона, до 3,3% для тех, у кого уровень КК-МВ составляет от одно- до двукратного верхнего предела, и до 8,3% для тех, у кого уровень КК-МВ более чем в 10 раз выше этого предела [58]. Доступность определения сердечного тропонина расширила спектр детектируемых повреждений сердечной мышцы и улучшила возможности клиницистов оценивать риск [24]. На основании данных ряда исследований, в том числе клинических испытаний, и эпидемиологических когортных наблюдений, сердечный тропонин оказался надежным независимым показателем риска смерти и повторных ишемических эпизодов у больных с выявленным ОКС [26]. В целом имеющиеся данные свидетельствуют о примерно 4-кратном риске смерти и повторного ИМ у больных с подозрением на SТ(-)ОКС и повышенной концентрацией тропонина при сравнении с больными с нормальными результатами определения тропонина (рис. 1.4) [26, 59, 60]. У больных с ST(+)ИМ повышенная концентрация тропонина при постановке диагноза также связана со значительно более высокой ближайшей летальностью [61, 62].



Рисунок 1.3. Время выхода миоглобина, КК-МВ, сTnI и сTnT. Christenson R. H., Azzazy H. M. E. Biomarkers of necrosis:

 past, present and future. // Morrow D. A., ed. Cardiovascular Biomarkers: Pathophysiology and Clinical Management. — N. Y. : Humana Press, 2006 Прогностическая информация, полученная в результате определения сердечного тропонина, не зависит от других важных клинических показателей, в том числе возраста, отклонения сегмента ST на ЭКГ, наличия сердечной недостаточности, и дополняет их [57, 61, 63–66]. Повышенный риск у больных с повышенной концентрацией тропонина также выявляется среди тех, у кого концентрация КК-МВ нормальная [67]. В качестве биомаркера сердечный тропонин предпочтителен для оценки риска у больных с подозрением на ОКС. Для оценки риска при ОКС примерно такое же значение имеют сТnI и сТnT [26, 28].

**в. Граничные величины для принятия решений**

По мере того как нижние пределы детектирования (НПД) снижались вследствие совершенствования имеющихся в продаже тест-систем для определения сердечного тропонина, все большее значение для клинической практики приобретал потенциальный прогностический смысл умеренного (низкоуровневего) возрастания сердечного тропонина. Консенсусная рекомендация в настоящее время заключается в том, что верхнюю границу нормы для сердечного тропонина и КК-МВ можно определить по 99 процентилю контрольной популяции [69]. Подробно определение этой граничной величины и характеристики аналитических методов рассмотрены в разделе «Аналитические аспекты определения биомаркеров при ОКС». При проведении предсказательных исследований у больных, у которых клинические данные убедительно свидетельствуют в пользу ОКС (например, в клинических испытаниях), показано, что концентрация тропонина на нижнем пределе детектирования связана с повышенным риском повторения сердечных эпизодов при сравнении с пациентами, у которых тропонин не выявлялся [66, 70]. В исследовании «Лечение Агграстатом и определение стоимости терапии при инвазивных или консервативных подходах» (Treatment with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy, (TACTICS) — TIMI 18) у больных с исходной концентрацией сТnI в диапазоне чуть выше 99 процентиля для использованного метода анализа (0,1 мкг/л, коэффициент вариации 20%) было выявлено, что у них риск смерти или повторного ИМ более чем в 3 раза выше, чем у больных с уровнем сТnI < 0,1 мкг/мл [66]. Это наблюдение прогностической важности низкоуровневого повышения сердечного тропонина было независимо подтверждено при использовании другого метода определения сТnI в двух отдельных клинических наблюдениях (OPUS-TIMI 16 и FRISC II) [70, 71], а также в популяционном исследовании [72]. В последнем случае больных с болями в грудной клетке разделили на 4 группы в соответствии с верхней концентрацией сТnI: отрицательный уровень сТnI (< НПД), низкий уровень сТnI (от ≥НПД до <99 процентиля, коэффициент вариации (КВ) 10%, средний уровень сТnI (от ≥99 процентиля, КВ 10%), ниже рекомендованного производителем диагностического предела для ИМ) и высокий уровень сТnI (большего или равного рекомендованного производителем диагностическому пределу для ИМ) и нашли, что смертность за 6 мес повышалась в соответствии с этой градацией при сравнении с больными, негативными по сТnI (соотношение рисков (СР) 2,5 при 95% доверительном интервале (ДИ) 1,4–4,4 в группе с низким уровнем сТnI; СР 3,9 при ДИ 2,3–6,8 в группе со средним уровнем сТnI; СР 6,1 при ДИ 4,2–8,7 в группе с высоким уровнем сТnI) (рис. 1.5). По мере будущих усовершенствований рабочих характеристик тест-систем связь между концентрацией тропонина на нижнем пределе выявления и исходом ОКС будет требовать непрерывного внимания и оценки.



Рисунок 1.5. Прогностическое значение низкоуровневого повышения тропонина у больных с болями

 в грудной клетке, подозрительных на ОКС (Kontos [et al.] [72]).

 ВРП — верхний рекомендуемый предел, предоставляемый производителем

**г. Принятие терапевтических решений**

Использование сердечного тропонина для выбора терапевтических подходов при ОКС хорошо изучено. Оно рассматривается в разделе IIIА.

 **Сокращения:**

 ОКС — острый коронарный синдром,

 ЭКГ — электрокардиограмма,

 ST(+)ИМ — инфаркт миокарда с повышением сегмента ST на ЭКГ,

 ST(-)ОКС— острый коронарный синдром без повышения сегмента ST на ЭКГ,

 ST(-)ИМ— инфаркт миокарда без повышения сегмента ST на ЭКГ,

 ИМ — инфаркт миокарда,

КК-МВ — креатинкиназа MB,

 cTnl — сердечный тропонин I,

 cTnT— сердечный тропонин T,

 вч-СРБ — высокочувствительный тест на С-реактивный белок,

 МНП — мозговой натрийуретический пептид,

 N-проМНП— N-терминальный мозговой про-натрийуретический пептид,

 НПД— нижний предел детектирования,

 СРБ — С-реактивный белок,

 ИЛ-6 — интерлейкин 6,

 МИА — модифицированный ишемией альбумин,

 GP — гликопротеин.

Список литературы

 Wu A. H., Apple F. S., Gibler W. B., Jesse R. L., Warshaw M. M., Valdes R. Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases // Clin Chem. — 1999. — Vol. 45. — P. 1104–1121.

 Sox C. M., Koepsell T. D., Doctor J. N., Christakis D. A. Pediatricians’ clinical decision making: results of 2 randomized controlled trials of test performance characteristics // Arch Pediatr. Adolesc. Med. — 2006. — Vol. 160. — P. 487–492.