



# Руководство Национальной академии клинической биохимии по лабораторной медицинской практике использования биохимических маркеров при острых коронарных синдромах и сердечной недостаточности

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

(продолжение)

## 2. Натрийуретические пептиды

### а. Патофизиология

Мозговой натрийуретический пептид (МНП) и N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP или N-проМНП) высвобождаются из кардиомиоцитов в ответ на повышение нагрузки на стенки желудочка [73]. Нагрузка на стенки камеры напрямую связана с диаметром камеры и трансмуральным давлением и находится в обратной зависимости от толщины стенки. В связи с этим увеличение и диаметра, и давления в левом желудочке при рестроике после трансмурального инфаркта или вследствие предшествующего ишемического повреждения может способствовать повышению концентрации натрийуретических пептидов, которое наблюдается после острого инфаркта миокарда. Вдобавок нарушение расслабления желудочка и, как следствие, внесистолическая вентрикулярная дисфункция — одни из самых ранних проявлений ишемии миокарда, предшествующих стенокардии и отклонению сегмента ST. Этот хорошо описанный ход патофизиологических событий наряду с выраженной зависимостью между МНП, N-проМНП и смертностью больных с нестабильной стенокардией (см. ниже) подтверждает гипотезу, что ишемия миокарда может вызывать высвобождение МНП в отсутствие некроза [74].

Концепция, согласно которой ишемия может быть важным стимулом синтеза и высвобождения МНП, имеет ряд подтверждений. В экспериментальных моделях инфаркта миокарда транскрипция гена МНП усилена как в пораженной инфарктом ткани, так и в окружающем ишемизированном, но жизнеспособном миокарде [75]. Также показано, что гипоксия вызывает высвобождение МНП [76]. У пациентов с коронарной болезнью концентрация МНП повышается вскоре после физических нагрузок, и степень этого повышения, по результатам однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, пропорциональна размеру ишемизированной области [77]. После неосложненной коронарной ангиопластики МНП на некоторое время повышается, даже когда давление заполнения сердца остается неизменным [78].

Представленные данные дают разумное обоснование для объяснения высокой зависимости между МНП, N-проМНП и смертностью больных с нестабильной стенокардией и нормальной систолической функцией левого желудочка.

### б. Связь с клиническим исходом

В целом в настоящее время имеется более 10 работ, в которых выявлена высокая зависимость между МНП или N-проМНП и клиническим исходом у больных с ОКС (табл. 1, 2) [78, 79]. После выявления трансмурального инфаркта уровень МНП в плазме крови быстро повышается и достигает пика примерно через 24 ч, причем пик пропорционален размеру ИМ [90, 91]. У некоторых больных, особенно тех, у кого в конце концов развивается тяжелая сердечная недостаточность, через 5 дней может иметь место второй пик, вероятно, отражающий ремоделирование ткани желудочка [92].

Показано, что у пациентов с острым ИМ более высокие концентрации МНП или N-проМНП предсказывают более высокую вероятность смерти или сердечной недостаточности, независимо от других прогностических переменных, в том числе фракции выброса левого желудочка [80, 81, 83, 93, 94]. Концентрация МНП и N-проМНП также повышена у пациентов с высоким риском нестабильной стенокардии [83, 84, 95]. При измерении через 40 ч после обращения к врачу примерно у 1600 больных с ST(–) ОКС была выявлена высоко достоверная ранговая связь между концентрацией МНП и последующим риском близкой или отдаленной смерти [83]. Смертность возрастает с < 1% при концентрациях МНП в нижнем квартиле до 15% при концентрациях МНП в верхнем квартиле ( $p < 0,001$ ). Это подтверждается многочисленными исследованиями как МНП [83, 84], так и N-проМНП [85, 86, 89], включая проведенные в рамках клинических испытаний и популяционные исследования (рис. 1).

Хотя повышенная концентрация МНП и N-проМНП в плазме крови ОКС связана с возрастом, женским полом, почечной недостаточностью, дисфункцией левого желудочка, клиническими признаками сердечной недостаточности, наличием некроза миокарда и более выраженными ангиографическими проявлениями коронарной болезни сердца, прогностическое значение данного показателя в отношении смертности не зависит от этих клинических признаков [87, 96]. Важно, что определение МНП и N-проМНП позволяет выявлять пациентов без систолической дисфункции или признаков сердечной недостаточности, у которых риск смерти и сердечной недостаточности повышен, и в прогностическом смысле дополняет определение сердечного тропонина.

Таблица 1. Сводка по клиническим исследованиям МНП и N-проМНП при остром коронарном синдроме

Автор, год	Тип исследования	Число больных	Маркер	Срок наблюдения	Результаты
Arakawa [et al.], 1996 [79]	Наблюдение	70	МНП	18 мес	Относительный риск не указан. МНП при поступлении независимо связан со смертностью
Darbar [et al.], 1996 [183]	Наблюдение	75	МНП	20 мес	Увеличение соотношения риска смерти на 7,3 (1,9–10,1) при возрастании МНП на каждые 10 пмоль/л
Richards [et al.], 1998 [81]		121	N-проМНП	24 мес	Относительный риск 5,9 (1,8–19), связанный с уровнем МНП выше медианы при сравнении с МНП ниже медианы
Crilley and Farrer, 2001 [184]	Наблюдение	133	МНП	1 год	МНП выше у больных, умерших в течение 1 года (676 против 365 пг/мл)
de Lemos [et al.], 2001 [83]	Клиническое испытание OPUS-TIMI 16	1698	МНП	10 мес	Относительный риск смерти при уровне МНП в верхнем квартиле в сравнении с нижним квартилем у больных с ST(-) ИМ равен 12,5 и с нестабильной стенокардией равен 7,9
Jernberg [et al.], 2002 [86]	Наблюдение	755	N-проМНП	4 года	Относительный риск смерти при уровне МНП в верхнем квартиле в сравнении с нижним квартилем равен 26,6
Omland [et al.], 2002 [87]	Наблюдение	405	N-проМНП	52 мес	Относительный риск смерти при уровне МНП выше медианы в сравнении с уровнем ниже медианы у больных с ST(-) ИМ равен 5,6, и с нестабильной ангиной равен 3,3
Omland [et al.], 2002 [85]	Клиническое испытание TIMI 11B	681	N-проМНП	6 мес	Более высокие исходные концентрации у умерших больных (299 пмоль/л), чем у выживших (138 пмоль/л)
Morrow [et al.], 2003 [84]	Клиническое испытание TACTICS-TIMI 18	1676	МНП	6 мес	Повышенный риск смерти к 7-му дню (2,5% против 0,7%) и за 6 мес (8,4% против 1,8%) у больных с МНП > 80 пг/мл вне связи с ранним использованием инвазивной терапевтической стратегии
Jernberg [et al.], 2003 [88]	Клиническое испытание FRISC II	775	N-проМНП	2 года	Относительный риск смерти в верхней трети уровней МНП при сравнении с нижней третью равен 4,1 или 3,5 при инвазивном или неинвазивном лечении
James [et al.], 2003 [89]	Клиническое испытание GUSTO IV	6809	N-проМНП	1 год	Относительный риск смерти при уровне МНП в верхнем квартиле в сравнении с нижним равен 10,6
Richards [et al.], 2003 [94]	Наблюдение	666	МНП/ N-проМНП	3 года	Относительный риск смерти равен 3,6 (2,5–5,3) и 4,9 (2,9–8,2) при МНП выше медианы у больных, имеющих или не имеющих фракцию выброса < 40%, соответственно
Heeschen [et al.], 2004 [97]	Клиническое испытание PRISM				У больных с N-проМНП > 250 пг/мл относительный риск смерти или ИМ равен 2,68 (1,66–4,34)

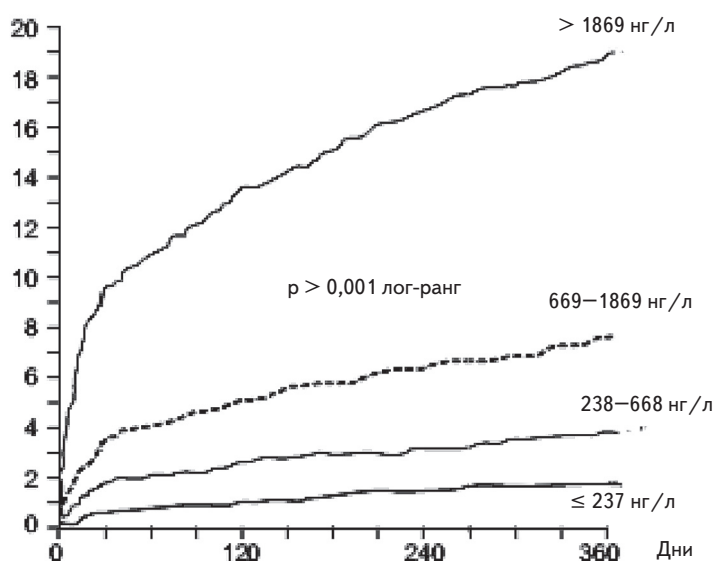


Рис. 1. Риск смерти у больных с ST(-)ОКС, ранжированных по квартилям исходных концентраций N-проМНП (Elecsys 2010, Roche Diagnostics). Воспроизведено с разрешения из работы James [et al.] [89]

**в. Граничные значения для принятия решений**

При определении у больных с ОКС уровни МНП и N-проМНП в сыворотке крови находятся в ранговой корреляции с риском близкой или отдаленной смерти [84, 89]. В этом смысле абсолютные концентрации МНП или N-проМНП содержат информацию о степени риска и должны учитываться клиницистами. Тем не менее для обычного клинического использования можно применять граничный уровень 80 пг/мл. Он был подтвержден у больных с выраженной клинической картиной ОКС при использовании двух методов определения МНП и пригоден для методов с аналогичной калибровкой (рис. 2) [84].

Это делает возможным доказательный подход к исследованиям конкретных методов анализа в клинических условиях. Однако результаты по конкретным граничным величинам не следует экстраполировать на другие методы. Как маркер N-проМНП также был оценен в клинических исследованиях, причем граничные значения были определены в каждом исследовании отдельно, и ни для одного из них не была проведена отдельная оценка у больных с ОКС. Настоящий комитет призывает к дополнительным исследованиям для проспективной оценки оптимальных граничных уровней МНП и N-проМНП при ОКС, включая оценку подхода, предусматривающего более чем один граничный уровень для ранжирования больных с низким, промежуточным и высоким риском, а также оценку необходимости учета возраста и

пола в определении граничных значений для принятия решения в отношении больных с ОКС. Возможно, что для ранжирования по риску следует применять иные граничные значения, чем для диагностической оценки пациентов с одышкой, и что прогностические граничные величины для ОКС надо уточнить в исследованиях более гетерогенных групп пациентов с подозрением на ОКС.

Эти и другие вопросы, рассмотренные ниже, требуют дополнительных исследований перед тем, как можно будет рекомендовать МНП и N-проМНП для рутинного применения в оценке риска при ОКС.

Дополнительных исследований также требует вопрос о том, существует ли какое-либо оптимальное время для определения МНП и N-проМНП. Их прогностическая ценность сохраняется, когда их определяют при госпитализации [86], более чем через 24 ч после начала симптомов [84] или на сроке от 2 до 5 дней после определяющего диагноз события. Однако концентрация натрийуретических пептидов меняется в течение этого времени, и возможно, что их связь с клиническим риском может варьироваться в зависимости от времени определения. Серийные определения, по всей видимости, дают дополнительную информацию, которая может отражать не только риск для больных при госпитализации, но также их реакцию на лечение и эффекты перестройки ткани желудочков [97–99].

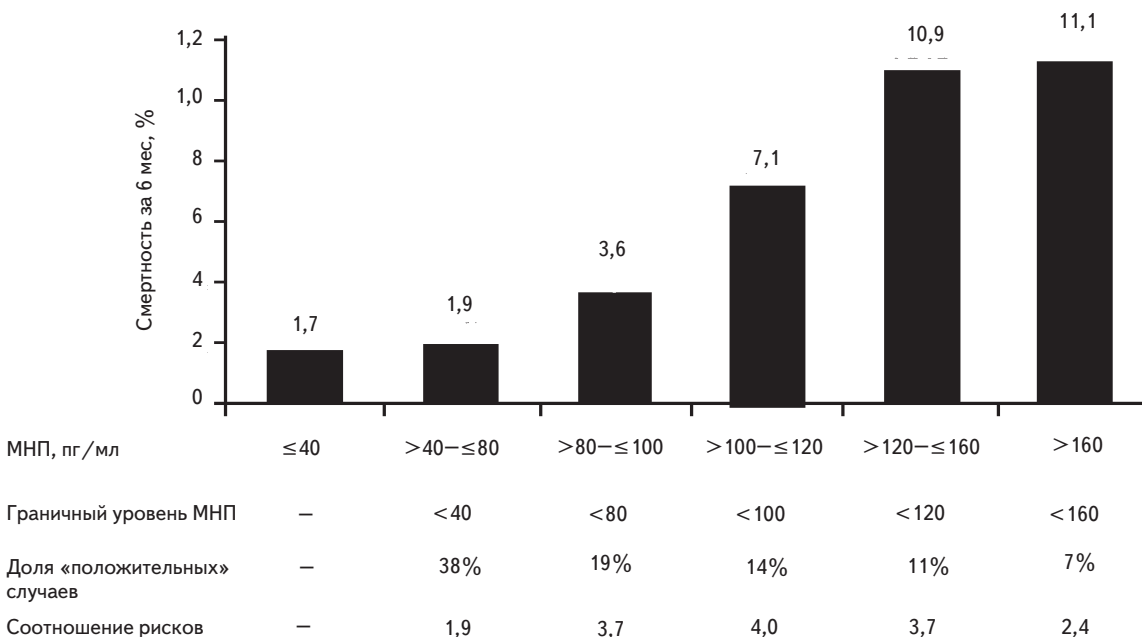


Рис. 2. Риск смерти, ранжированный по концентрации МНП в диапазоне от 40 до 160 пг/мл (Triage, Biosite). Соотношения рисков и величины критерия  $\chi^2$  внизу таблицы основаны на результатах определения МНП, разделенных на две части по нижней границе этого диапазона. Воспроизведено с разрешения из работы Morrow [et al.] [84]

#### г. Принятие клинических решений

Влияние разных терапевтических подходов на снижение риска, связанного с повышенным МНП или N-проМНП, изучено в единичных исследованиях (см. II-A2). В двух работах проверялось, полезно ли определение МНП/N-проМНП для выявления кандидатов на коронарную реваскуляризацию (ранняя инвазивная стратегия) после ОКС. В первом из них польза для пациентов с повышением концентрации МНП в плазме была такая же, как для пациентов с концентрацией МНП < 80 пг/мл [84]. Во втором имела место тенденция к большей полезности для больных с N-проМНП в верхней трети диапазона его уровней [88]. Второе наблюдение подтверждается проведенным без рандомизации обследованием больных с повышенным N-проМНП, прошедших или не прошедших реваскуляризацию [100]. В одном исследовании показано значительное снижение риска смерти или повторной сердечной недостаточности у пациентов с повышением концентрации МНП, подвергнутых интенсивному лечению статинами [101].

Хотя в отношении натрийуретических пептидов до сих пор нет убедительных данных о высокой зависимости между биомаркерами и конкретными терапевтическими стратегиями, как для тропонина, МНП и N-проМНП все же помогают в оценке абсолютного глобального риска и поэтому могут быть информативными при принятии клинических решений. Например, благодаря очень низкой смертности, наблюдаемой у пациентов с отрицательными результатами определения тропонина и с низкими концентрациями натрийуретических пептидов, предполагается, что для таких больных применимы менее агрессивные терапевтические стратегии [102]. Кроме того, изучение МНП и N-проМНП показало, что снижение содержания натрийуретических пептидов до низких уровней после выявления ОКС связано с более благоприятными исходами. Отсюда следует возможность того, что натрийуретические пептиды могут быть полезными в качестве средства мониторинга ответа на профилактические мероприятия [89, 99].

### 3. Биохимические маркеры воспаления

#### а. Патофизиология

Ряд исследователей сошлись на мнении о том, что воспаление выступает в качестве основного участника в развитии нарушений, связанных с атеросклеротическими бляшками [103]. Воспалительные процессы вносят свой вклад в самые ранние стадии атерогенеза, являясь реакцией на повреждение сосудистого эндотелия, а также в развитие промежуточных и зрелых атером. В конечном счете, клеточные и молекулярные факторы воспаления участвуют в нарушении защитного фиброзного покрытия, поддерживающего разобщенность между высокопрокоагулянтным содержимым ядра атеромы и циркулирующими тромбоцитами и белковыми факторами коагуляции [104, 105]. Соответственно несколько медиаторов воспалительной реакции, в том числе белки острой фазы, цитокины и молекулы клеточной адгезии, прошли оценку как потенциальные индикаторы риска

острого атеросклеротического тромбоза, а также рецидива осложнений, развивающихся после обращения к врачу [106]. В центре внимания многих клинических исследований оказался С-реактивный белок (СРБ) как прототипический участник острой фазы иммунного ответа.

Повышение концентрации биомаркеров воспаления, таких как СРБ, сывороточный амилоид А, миелопероксидаза и интерлейкин-6 (ИЛ-6), выявляется у значительной части больных с ОКС, в том числе без признаков некроза миоцитов [107–112]. Возможно, повышение содержания циркулирующих маркеров воспаления при ОКС — проявление интенсификации местных воспалительных процессов, которые вносят вклад в дестабилизацию бляшек, находящихся под угрозой разрыва. До конца причины связи ОКС и маркеров воспаления не установлены. Концентрация СРБ повышается вследствие воспалительной реакции на некроз миокарда [13]. Однако исследования, показавшие увеличение содержания СРБ и ИЛ-6 при ОКС в отсутствие некроза миоцитов, отвергают возможность того, что некроз является единственной причиной этого [107, 109, 110].

СРБ также рассматривается как потенциальный прямой участник атеросклеротического тромбоза, а не просто сопутствующий фактор. СРБ способствует поглощению холестерина моноцитами, индуцирует продукцию тканевого фактора, активирует комплемент в атеросклеротических бляшках, стимулирует экспрессию молекул клеточной адгезии, а также может привлекать моноциты через имеющийся у них рецептор [103]. Однако из-за недостатка экспериментальных данных требуются дополнительные исследования, касающиеся роли СРБ как потенциального прямого медиатора развития ОКС [114]. Наконец, клиническое значение выявления усиления воспаления при ОКС может иметь меньшее отношение к непосредственным причинам этого синдрома и большее — к общей распространенности нестабильных бляшек [115] и специфической реакции конкретных больных на воспалительные стимулы [116].

#### б. Связь с клиническим исходом

Проведено более 12 клинических исследований, показавших прогностическую ценность определения СРБ в сыворотке крови либо при выявлении ОКС, либо при выписке после него (см. табл. 2). Данные, ограниченные больными с ST(+) ИМ, немногочисленны: в одном когортном исследовании у пациентов с повышенным СРБ с большей вероятностью развивались осложнения острого ИМ (разрыв миокарда, аневризма левого желудочка и смерть в пределах года) [17]. Однако для пациентов с ST(–) ОКС многопараметрический анализ, проведенный в девяти исследованиях, показал, что СРБ является независимым предсказательным признаком исхода за короткий и длительный период [59, 60, 118–125]. Конкретно определение СРБ в сыворотке крови высокочувствительным методом (вчСРБ) дает дополнительную прогностическую информацию у больных с отрицательными результатами анализа сердечных тропонинов [109, 124] и дополняет информацию, получаемую из анамнеза и результатов ЭКГ. В нескольких, но не во всех

## ОБЗОРЫ

работах установлено, что связь между  $\text{vСРБ}$  в сыворотке крови и клиническим исходом является более значимой в отношении смертности и менее значимой в отношении повторного ИМ [60, 109, 119]. При том, что высокочувствительный  $\text{СРБ}$  изучен в качестве маркера воспаления при ОКС лучше других маркеров, таких как ИЛ-6 [126, 127] и миелопероксидаза [111, 128], они также имеют отношение к прогнозу и в конце концов могут дополнять  $\text{vСРБ}$  или превосходить его (см. II-Б6).

#### в. Граничные величины для принятия терапевтических решений

Предпочтительной единицей измерения  $\text{vСРБ}$  в сыворотке крови является  $\text{мг/л}$  [129]. Для оценки риска при ОКС проверялось несколько граничных значений  $\text{vСРБ}$  в диапазоне 3–15  $\text{мг/л}$ , но сопоставимых исследований такого рода немного. Консенсус достигнут в том, что оптимальный граничный уровень при ОКС выше, чем тот, который определяет кандидатов на первичные профилактические меры [129]. В одном проспективном исследовании нескольких граничных значений оптимальным для предсказания суммарного риска смерти и повторных ишемических эпизодов оказался уровень 15  $\text{мг/л}$  [122]. В опубликованных работах также обоснован граничный уровень 10  $\text{мг/л}$ , в связи с чем оптимальную величину еще предстоит определить [59, 60, 124]. При тестировании через месяц или несколько месяцев после выявления ОКС подходящими для больных с риском коронарной болезни сердца или уже страдающих ею оказались следующие граничные значения: низкий риск < 1  $\text{мг/мл}$ , средний риск 1–3  $\text{мг/мл}$ , высокий риск > 3  $\text{мг/мл}$ . Полезными, вероятно, окажутся новые сравнительные исследования по граничным уровням  $\text{vСРБ}$  в сыворотке крови для принятия решений при ОКС. Вдобавок выявление различий в распределении по уровню  $\text{СРБ}$  в зависимости от расы или национальности может потребовать учета еще и этих факторов [131–133].

Остается также неясным, каково наилучшее время определения  $\text{vСРБ}$  в сыворотке крови для ранжирования по риску при ОКС. Когда образцы получены у больного на позднем сроке после ИМ, следует учитывать потенциальный вклад воспалительной реакции на некроз [134, 135]. В исследованиях, проведенных с образцами, полученными сразу после обращения к врачу [109, 121], при выписке [120, 123] и при выздоровлении (больше месяца после ИМ) [130, 136], показана независимая связь с последующим исходом. В двух сравнительных исследованиях образцов, полученных при госпитализации и при выписке, было заметно небольшое преимущество (без статистической гетерогенности) анализов перед выпиской [120, 130]. Возможно, что уровень  $\text{СРБ}$ , определенный на ранних сроках после обращения к врачу в связи с ОКС, отражает иные патофизиологические факторы и связи с риском, чем те, что проявляются при определении ОКС после затихания острофазовой реакции. Данные о потенциальном значении определения  $\text{СРБ}$  на поздних сроках (месяц и больше после ОКС) могут свидетельствовать о большей клинической значимости уровня  $\text{СРБ}$ , определен-

ного позже. Для уточнения этих обстоятельств необходимы дополнительные исследования.

#### г. Принятие терапевтических решений

Остается неясным, каким должен быть лечебный ответ на повышенный уровень маркеров воспаления. Лечение ингибиторами гироксиметилглутарил-КоА-редуктазы (статинами) эффективно снижает  $\text{СРБ}$  у больных с недавним или предшествовавшим ОКС [137, 138]. Наблюдения, приведенные в рандомизированных испытаниях агрессивного лечения статинами в сравнении с умеренным терапевтическим подходом, подтверждают возможную роль определения  $\text{СРБ}$  в качестве признака успешности лечения при наблюдении после ОКС [130, 139]. Возможно, что будущие исследования более агрессивных противовоспалительных терапевтических подходов при неотложном лечении ОКС приведут к выяснению роли маркеров воспаления в контроле лечения.

## 4. Биохимические маркеры ишемии

Примерно у 40–60% больных с установленным ОКС исходные концентрации тропонина ниже граничных значений для принятия решений [64]. Некоторые пациенты обращаются к врачу вскоре после начала острого инфаркта миокарда (ИМ), когда  $\text{сТн-I/T}$  в сыворотке или плазме крови еще не выявляется, у остальных имеет место острая ишемия миокарда без некроза (т. е. нестабильная стенокардия). Необходимость отличать эти две группы от пациентов с болями в груди иного происхождения, чем коронарная ишемия, представляет собой серьезную клиническую проблему.

Таким образом, важными для клинической практики могут оказаться биомаркеры, которые надежно выявляют ишемию миокарда в отсутствие некроза и/или до повышения уровня сердечного тропонина.

Проводится изучение других биомаркеров ишемии миокарда [144]. К числу наиболее исследованных относится модифицированный ишемией альбумин (МИА), который был утвержден Управлением по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) для клинического применения [145–148]. Тест по связыванию кобальта с МИА основан на том наблюдении, что сродство N-концевого фрагмента человеческого альбумина к кобальту снижено у больных с ишемией миокарда. Детектируемые изменения связывания кобальта альбумином документированы на сроках в пределах нескольких минут после преходящей окклюзии и реперфузии коронарной артерии во время ангиопластики, а возвращение к исходному уровню происходит в срок до 6 ч [146]. Снижение связывания кобальта альбумином также происходит у больных со спонтанной коронарной ишемией [145, 147, 149], причем это выявляется до детектируемого повышения сердечного тропонина [147].

Точный механизм образования МИА во время коронарной ишемии неизвестен, но, вероятно, он связан с модификацией последовательности N-Асп-Ала-Гис-Лиз человеческого альбумина, предположительно происходящей в связи с образованием свободных радикалов при ишемии и/или

Таблица 2. Клинические испытания С-реактивного белка при остром коронарном синдроме

А. ST(-) острый коронарный синдром

Автор, год	Исследование	Число больных	Граничный уровень СРБ, мг/л	Срок наблюдения	Конечный показатель, кратность риска при высоком СРБ
<i>Краткосрочный риск</i>					
Liuzzo [et al.], 1994 [107]	Наблюдение	31	>3	В стационаре	Смерть/ИМ/ПИ/ЭР, 4,5 (1,4–17,5)
Oltrona [et al.], 1997 [185]	Наблюдение	140	>10	21 день	Смерть/ИМ/ПИ, 0,46 (0,19–1,11)
Toss [et al.], 1997 [119]	Клиническое испытание (FRISC)	965	>10	5 мес	Смерть/ИМ, 1,19 (0,97–1,64)
Morrow [et al.], 1998 [109]	Клиническое испытание (TIMI 11A)	437	>15	14 дней	Смерть, 18,3 (2,2–150)
Rebuzzi [et al.], 1998 [120]	Наблюдение	102	>3	3 мес	ИМ, 6,0 (1,4–25,3)
Oltrona [et al.], 1998 [186]	Наблюдение	91	>3	В стационаре	Смерть/ИМ, 1,94 (0,46–8,3)
Benamer [et al.], 1998 [134]	Наблюдение	100	>6	В стационаре	Смерть/ИМ/ПИ/ЭР, 0,65 (0,17–2,1)
Ferreiros [et al.], 1999 [122]	Наблюдение	105	>15	В стационаре 3 мес	Смерть/ИМ/ПИ, 0,83 (0,29–2,4) Смерть/ИМ/ПИ, 2,1 (1,5–3,1)
Bazzino [et al.], 2001 [187]	Наблюдение	139	>15	3 мес	Смерть/ИМ, 18,6 (4,5–77)
Mueller [et al.], 2002 [125]	Наблюдение	1042	>10	В стационаре	Смерть, 4,2 (1,6–10,9)
James [et al.], 2003 [60]	Клиническое испытание (GUSTO IV)	7108	>10	1 мес	Смерть, 1,2 (1,05–1,4)
Oltrona [et al.], 2004 [188]	Наблюдение	965	>10	1 мес	Смерть/ИМ, 2,0 (1,3–3,1)
<i>Долгосрочный риск</i>					
de Winter [et al.], 1999 [189]	Наблюдение	156	>5	6 мес	Смерть/ИМ/ПИ, 9,8 (1,5–65)
Heeschen [et al.], 2000 [59]	Клиническое испытание (CAPTURE)	447	>10	6 мес	Смерть, 4,7 (1,3–16,9)
Mulvihill [et al.], 2001 [190]	Наблюдение	91	>3	6 мес	Смерть/ИМ/ПИ, 9,8 (2,5–38,9)
Bholasingh [et al.], 2003 [191]	Наблюдение	382	>3	6 мес	Смерть/ИМ, 5,6 (1,5–22,2)
Baldus [et al.], 2003 [128]	Клиническое испытание (CAPTURE)	1090	>10	6 мес	Смерть/ИМ, 1,25 (1,02–1,7)
Bodi [et al.], 2005 [192]	Наблюдение	515	>11	6 мес	Смерть/ИМ, 2,1 (1,2–3,8)
Biasucci [et al.], 1999 [123]	Наблюдение	53	>3	1 год	Смерть/ИМ/ПИ, 4,7 (1,8–12,0)
Lindahl [et al.], 2000 [124]	Клиническое испытание (FRISC)	917	>10	3 года	Смерть, 2,5 (1,6–3,9)
Versaci [et al.], 2000 [193]	Наблюдение	62	>5	1 год	Смерть/ИМ/ПИ, 22,2 (3,1–157)
Mueller [et al.], 2002 [125]	Наблюдение	1042	>10	20 мес	Смерть, 3,8 (2,3–6,2)
Zebrack [et al.], 2002 [194]	Наблюдение	442	>11	3 года	Смерть/ИМ, 2,6 (1,4–4,8)
James [et al.], 2003 [60]	Клиническое испытание	7108	>10	1 год	Смерть, 1,5 (1,1–1,9)
Sanchez [et al.], 2004 [195]	Наблюдение	83	>5	2 года	Смерть, 4,5 (1,6–12,5)

Б. ST(+) инфаркт миокарда

Автор, год	Исследование	Число больных	Граничный уровень СРБ, мг/л	Срок наблюдения	Конечный показатель, кратность риска при высоком СРБ
<i>Краткосрочный риск</i>					
Liuzzo [et al.], 1994 [107]	Наблюдение	29	>3	В больнице	Относительный риск не указан
Pietila [et al.], 1996 [196]	Наблюдение	188	Нет	6 месяцев	Относительный риск не указан
Anzai [et al.], 1997 [117]	Наблюдение	220	>20	—	Смерть, 6,59 (2,7–1,61)
Tommasi [et al.], 1999 [121]	Наблюдение	64	>25	1 год	Смерть/ИМ/стенокардия, 3,55 (1,56–8,04)
Nikfardjam [et al.], 2000 [197]	Наблюдение	729	Квintили	3 года	Смерть, связи нет
Oltrona [et al.], 2004 [188]	Наблюдение	808	>10	30 дней	Смерть/ИМ, 1,9 (1,1–3,2)
Mega [et al.], 2004 [198]	Клиническое испытание	483	>15	30 дней	Смерть, связи нет

ПИ — повторная ишемия; ЭР — экстренная реваскуляризация.

## ОБЗОРЫ

реперфузии, снижении напряжения кислорода, ацидозе и таких клеточных изменениях, как нарушения функций натриевых и кальциевых насосов [146, 150].

Клиническая специфичность определения МИА, а также других потенциальных маркеров ишемии, таких как свободные жирные кислоты [151] и холин в цельной крови [152], в больших популяциях пациентов с нетравматической болью в груди и подозрением на ОКС остается областью будущих исследований. Повышение уровня МИА обнаружено через 24–48 ч после выполнения упражнений на выносливость, и предполагается, что это отражает отложенную желудочно-кишечную ишемию [153]. Также сообщают о снижении связывания кобальта альбумином в результате делеции его N-конца (ложноположительный результат теста на ишемию) [149]. Также в некоторых, но не во всех исследованиях показано, что на связывание кобальта альбумином влияет концентрация альбумина [154]. Использование МИА следует рассматривать в связи с ЭКГ и сердечным тропонином при диагностической оценке ОКС для исключения этого состояния у тех пациентов, для кого его вероятность низка [148]. Имеющиеся данные также указывают на возможность получения ложноположительных результатов при использовании МИА для диагностики ОКС. Вдобавок через 6–12 ч после провоцирования ишемии концентрация МИА уже не повышена и, таким образом, негативное предсказательное значение этого теста может быть снижено у больных, не прошедших обследование непосредственно после ишемического эпизода [146]. Важными для выяснения клинического значения МИА и других маркеров, предложенных для выявления ишемии, будут исследования с целью оценки их прогностического значения для терапии и/или их зависимости от терапии, а также изучение аналитических характеристик и патофизиологических факторов, от которых зависят эти маркеры.

## 5. Использование нескольких маркеров

Успехи в понимании патогенеза и последствий ОКС стимулировали поиски новых биомаркеров и создали возможность для расширения спектра биомаркеров, которые можно использовать для классификации больных и для индивидуализации лечения [85, 155]. Накапливается все больше свидетельств того, что использование большего числа маркеров, имеющих разную патофизиологическую основу, дополняет биомаркеры некроза при оценке риска у больных с ОКС [13]. На данный момент сведения по этому вопросу относятся, главным образом, к новым биомаркерам в сочетании с тропонином, вЧСРБ и МНП. В нескольких работах изучены стратегии, предусматривающие использование двух и большего числа маркеров в дополнение к тропонину [128, 155].

Результаты многих исследований неизменно указывают на то, что повышенные концентрации СРБ, МНП или N-проМНП при обращении к врачу выявляют больных, имеющих повышенный риск смерти, независимо от того, имеет ли у них место выявляемое увеличение уровня тропонина [60, 84, 89, 109, 124]. Таким образом, применение любого из этих маркеров наряду с маркерами некроза (сердечный тро-

понин) делает оценку риска более точной [83–86, 89, 109, 124]. Более того, в одном исследовании (при подтверждении в двух независимых испытаниях) простой подход, состоящий в комбинировании каждого из этих маркеров (МНП, СРБ, сТнI), выявил различия в диапазоне от 6- до 13-кратных по риску смерти у больных с повышением уровня одного или всех этих маркеров. Дополнительные исследования по оценке этой и других стратегий комбинирования двух или большего числа биомаркеров, различающихся в патофизиологическом отношении, требуются для того, чтобы определить их клиническую роль.

Особенно нуждаются в выяснении два важных момента. Во-первых, поскольку связи между отдельными биомаркерами и конкретными конечными показателями могут быть разными, вклад каждого конкретного биомаркера может быть разным для различных конечных показателей (например, для риска смерти и для риска повторного ИМ). Во-вторых, с учетом того, что в настоящее время отсутствует надежная база данных, позволяющая направлять ход лечения в зависимости от уровней этих «новых» биомаркеров, требуется больше информации, чтобы сформулировать обоснованную стратегию, увязанную с определением нескольких маркеров. Тем не менее по мере появления новых маркеров и терапевтических подходов парадигма, предусматривающая использование сочетания нескольких биомаркеров для оценки риска и принятия клинических решений, создает потенциал для дальнейшего улучшения клинических исходов для больных с ОКС [13].

## 6. Другие новые маркеры

Перспективностью для ранжирования риска при ОКС показали дополнительные биомаркеры, такие как растворимый лиганд CD40 (маркер активации тромбоцитов и возможный прямой участник дестабилизации атеросклеротических бляшек) [156], металлопротеиназы (ферменты, которые нарушают целостность защитного покрытия атеромы) [157] и миелопероксидаза (высвобождается лейкоцитами при их активации в коронарном русле) [111, 128]. Эти и другие, еще более новые биомаркеры, отражающие патогенез атеросклеротического тромбоза, являются объектами исследований, проводимых с целью определить оптимальное сочетание биомаркеров для характеристики больных с ОКС [158]. Новейшие технологии на основе стратегий протеомики и геномики для выявления маркеров, вероятно, еще больше расширят фронт этих исследований. Тщательная оценка таких новых маркеров в сравнении с должным применением существующих диагностических средств при избегании методических ограничений, часто упоминаемых в связи с исследованиями новых биомаркеров, является необходимой, чтобы определить возможность их включения в число средств, применяемых в клинической практике [159]. Кроме того, полезным для критической оценки клинического значения каждого из них в отдельности или любого их сочетания будет полный анализ их диагностической точности и прогностических характеристик по совокупности всего множества проведенных исследований.

### III. Использование биохимических маркеров в лечении ST(-) ОКС

Рекомендации по использованию биохимических сердечных маркеров для принятия терапевтических решений.

#### Класс I

Для больных с анамнезом, соответствующим ОКС, повышенные концентрации сердечного тропонина должны указывать на целесообразность следования указаниям по лечению пациентов с ОКС высокого риска (уровень обоснованности: В).

#### Класс III

1. Применение указаний по лечению ОКС не должно основываться единственно на определении натрийуретических пептидов (уровень обоснованности: В).

2. Применение указаний по лечению ОКС не должно основываться единственно на определении СРБ (уровень обоснованности: С).

#### 1. Биохимические маркеры повреждения сердца

Рекомендация определять сердечный тропонин у всех больных с подозрением на ОКС основана не только на важности биомаркеров некроза для оценки риска, но также на установленном значении сердечного тропонина, в частности, для принятия терапевтических решений. В соответствии

с данными о том, что больные с повышенными уровнями тропонина с большей вероятностью имеют множественные тромботические коронарные патологические изменения, у этих пациентов также отмечается большая эффективность более агрессивных антикоагулянтных, антитромбоцитарных и инвазивных терапевтических подходов (рис. 3, 4).

Пациенты с подозрением на ОКС и отклоняющимися от нормы результатами определения тропонина должны получать лечение в соответствии с указаниями Американской кардиологической ассоциации/Американской коллегии кардиологов [1] и Европейского общества кардиологов [2] по лечению больных с ST(-) ОКС высокого риска. Эти указания считаются подлежащими изменениям с течением времени, по мере накопления новых данных и опыта. Читатель должен понимать, что данные, лежащие в основе этих рекомендаций, получены на больных с высокой клинической вероятностью ОКС. Агрессивное лечение мощными антитромботическими средствами и раннее инвазивное обследование часто неуместны у пациентов с аномальными результатами определения тропонина по иным причинам, нежели ОКС (например, миокардит или сепсис). Данные об эффективности конкретных терапевтических подходов у больных с повышенным сердечным тропонином рассмотрены ниже.

#### а. Низкомолекулярный гепарин

В двух работах показано, что антитромботическая терапия с использованием низкомолекулярного гепарина осо-

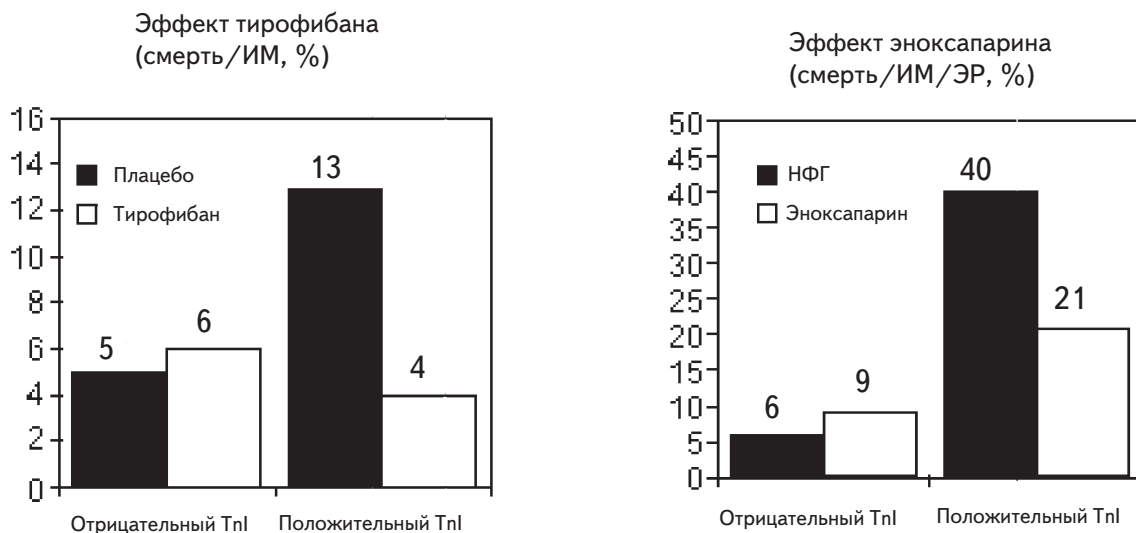


Рис. 3. Влияние антитромботической терапии на риск смерти и повторных ишемических эпизодов. Слева: эффект тирофибана (ингибитор тромбоцитарных рецепторов GP/IIb/IIIa) у пациентов с ST(-) ОКС в клиническом испытании «Ингибирование тромбоцитарных рецепторов при лечении ишемического синдрома» (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management, PRISM). Справа: эффект низкомолекулярного гепарина — эноксапарина у пациентов с ST(-) ОКС в клиническом испытании TIMI IIB. Данные взяты из работы Morrow [et al.] [67].  
НФГ — нефракционированный гепарин; ИМ — инфаркт миокарда; ЭР — экстренная реваскуляризация

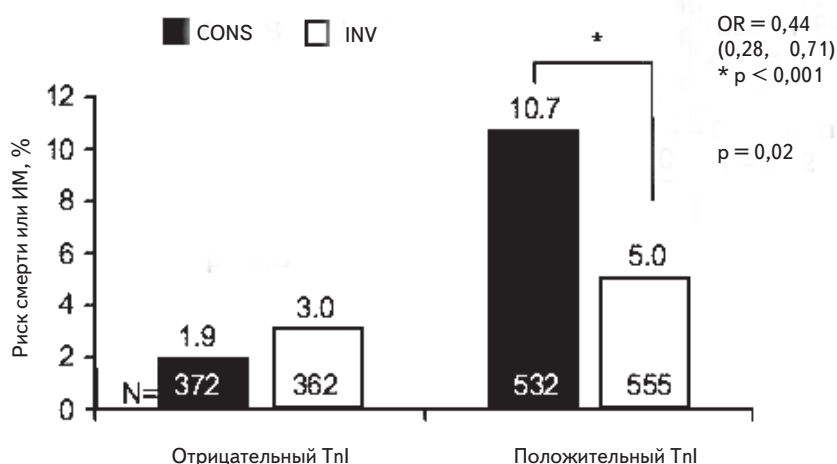


Рис. 4. Преимущества раннего инвазивного (INV) в сравнении с консервативным (CONS) лечением в смысле риска смерти и нового/повторного ИМ за 6 мес у больных с ST(-) ОКС в испытании TACTIC-TIMI 18. Ранняя инвазивная терапия включала обычную катетеризацию сердца в пределах 48 ч после диагноза и реваскуляризацию в удобный момент независимо от клинического течения. Консервативное лечение включало коронарную ангиографию и реваскуляризацию только по показаниям (повторная спонтанная или провоцированная ишемия). Данные взяты из работы Morrow [et al.] [66]

бенно полезна для больных с повышенным уровнем тропонина. В испытании IMI 11B при поступлении у пациентов с повышенным уровнем сТnI, леченных эноксапарином, в сравнении с лечеными нефракционированным гепарином, обнаружено 50% снижение числа случаев смерти, ИМ или повторной ишемии за 14 дней. Напротив, преимущество эноксапарина в сравнении с НФГ не было заметно у больных без выявляемого сТnI [67]. В испытании «Фрагмин при нестабильности коронарной артерии» (Fragmin during Instability in Coronary Artery, FRISC) продолжительное лечение дальтепарином (Фрагмином) после первичной госпитализации приносило пользу только у больных с повышенным уровнем сердечного тропонина [160].

#### б. Ингибирование рецепторов гликопротеина IIb/IIIa

В четырех исследованиях получены свидетельства зависимости между результатами определения тропонина и эффективностью ингибирования тромбоцитов внутривенным введением антагонистов рецепторов гликопротеина (GP) IIb/IIIa [161–164]. В первом из этих исследований у больных, леченных абциксимабом в течение 24 ч перед чрескожной ангиопластикой, у тех, у кого была повышена концентрация тропонина, наблюдалось снижение риска смерти или ИМ, тогда как у пациентов с отрицательными результатами определения тропонина преимущества в сравнении с плацебо отсутствовали. Такие же результаты были получены с двумя другими ингибиторами GP IIb/IIIa [162–164]. Примечательны противоречащие этим результатам данные другого исследования [165]. В работе, где абциксимаб испытывали у больных, для которых при лечении ST(-) ОКС использова-

ли консервативный подход (без коронарной ангиографии), преимущества его применения отсутствовали у всех пациентов, в том числе с повышенным тропонином. Эти результаты еще не получили объяснения, но могут быть следствием особенностей лечебного подхода и дозировки. Соответственно в дополнении 2002 г. к Руководству Американской коллегии кардиологов/Американской кардиологической ассоциации по лечению больных с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без повышения сегмента ST рекомендуется использовать антагонисты рецепторов GP IIb/IIIa у пациентов с повышенным тропонином, независимо от того, планируется (класс I) или нет (класс II, только эптифибатид или тирофибан) катетеризация и реваскуляризация сердца [1].

#### в. Ранняя инвазивная стратегия

В испытании TACTICS-TIMI 18 проведена проспективная проверка ценности сердечного тропонина для выявления больных, для которых может быть полезной ранняя инвазивная стратегия. Среди больных с повышенным уровнем тропонина при поступлении применение стратегии, предусматривающей раннюю ангиографию (от 4 до 48 ч) и реваскуляризацию (по показаниям), привело к снижению на 55% риска смерти или инфаркта при сравнении с консервативным лечением [66]. Ранняя ангиография и реваскуляризация не были связаны с заметными преимуществами у больных без повышенного уровня тропонина. Важно, что преимущества ранней инвазивной стратегии были очевидны даже у пациентов с самым низким уровнем повышения тропонина (сТnI 0,1–0,5 мкг/л, сТnT 0,01–0,05 мкг/л) [66]. Эти данные наряду с такими же результатами, полученными в испытании

FRIDC II [166], свидетельствуют в пользу рекомендации проводить раннюю ангиографию у больных с подозрением на ОКС и повышенной концентрацией тропонина [1].

## 2. Другие биохимические маркеры

Непротиворечивые и убедительные свидетельства связи между другими известными маркерами (например, МНП и СРБ) и конкретными стратегиями лечения при ОКС все еще отсутствуют (см. II-Б). Для многих терапевтических мероприятий, таких как раннее лечение статинами или использование антагонистов GPIIb/IIIa, показано, что они снижают повышенные результаты высокочувствительного теста на СРБ после диагноза ОКС и/или после чрескожной коронарной ангиопластики [137, 138]. Однако оценка различий между результатами лечения больных с повышением уровня СРБ или без него дала отрицательные результаты [59]. В рамках испытания FRISC III показана возможность получения лучших результатов при раннем инвазивном лечении больных с признаками системного воспаления (повышенный уровень ИЛ-6) [127], однако требуется еще больше данных, прежде чем можно будет пропагандировать использование этого биомаркера воспаления. Аналогично тенденцию к большей эффективности раннего инвазивного лечения наблюдали у больных с повышенным уровнем N-проМНП в плазме крови [88]. Данные по этому вопросу неоднозначны, и требуются дополнительные исследования, прежде чем значение натрийуретических пептидов для принятия терапевтических решений можно будет считать точно установленным [84]. Также имеются некоторые свидетельства перспективности новых маркеров для выбора терапии, например, повышение концентрации растворимого лиганда CD40 для использования антагонистов рецепторов GPIIb/IIIa [156].

## Б. Определение биохимических маркеров после предварительного диагноза

После того как поставлен предварительный диагноз нестабильной стенокардии или ST(-) ИМ, определение биомаркеров полезно для уточнения предварительной первичной оценки риска, для количественной оценки размера инфаркта и для детектирования новых или повторных повреждений миокарда (см. в IV-Б руководство по серийному определению биомаркеров повреждения после первичного диагноза ИМ).

Для больных, у которых определяющим событием оказалась нестабильная стенокардия, предпочтительным маркером для выявления нового инфаркта будет сердечный тропонин. Диагностические критерии при этом такие же, как описаны для самого этого события (см. II-A). Повторное взятие проб на сердечный тропонин должно определяться клиническим статусом больного, и пробы следует получать, когда имели место повторные рекуррентные симптомы, соответствующие ишемии достаточной длительности, чтобы вызвать инфаркт миокарда. Рутинное определение биомаркеров некроза после неосложненной чрескожной коронарной реваскуляризации может помочь в оценке долгосрочного риска [1], однако данные, полученные с более чувствительными маркерами некроза, остаются неоднозначными [16], и

их значение для лечебных действий после этой процедуры все еще неясно.

## IV. Использование биохимических маркеров в лечении ST(+) ИМ

Диагноз ST(+) ИМ ставят по острому повышению (или реципрокному снижению) сегмента ST на ЭКГ с 12 отведениями. Поэтому надлежащую терапию определяют на основании ЭКГ (см. II-A4) [10]. Подтверждение некроза миокарда впоследствии получают, используя специфичные биомаркеры некроза. Кроме того, биомаркеры в лечении больных с ST(+) ИМ можно применять еще с несколькими целями.

### А. Неинвазивная оценка реперфузии

Одно из самых проблематичных решений при оказании экстренной помощи больным с ST(+) ИМ касается того, когда надо проводить и надо ли проводить вообще экстренную катетеризацию сердца после фибринолитической терапии. Помочь в неинвазивной оценке успешности реперфузии коронарной артерии, связанной с инфарктом, может характер повышения и снижения уровня биомаркеров некроза. Уже самый ранний опыт работы с фибринолитиками показал, что реперфузия артерии после ее окклюзии сопровождается резким повышением КК в сыворотке крови и быстрым достижением пика, что связывают с вымыванием белков из поврежденных клеток во время восстановления кровотока [168, 169]. Таким образом, признано, что скорость повышения уровней биомаркеров некроза в течение нескольких первых часов после реперфузионной терапии дает информацию о степени проходимости раскрытия артерии, связанной с инфарктом. Основное внимание в этом отношении было обращено на миоглобин из-за его малой молекулярной массы и, соответственно, быстрого высвобождения [170–172]. Быстрое вымывание миоглобина, сTnT, сTnI или КК-МВ имеет для суждения о проходимости артерии при инфаркте миокарда положительное предсказательное значение (ППЗ), превышающее 90% [171–174].

Однако целый ряд факторов ограничивает клиническую применимость этих данных. Во-первых, отсутствие факта вымывания биомаркеров преувеличивает вероятность окклюзии артерии и не способно надежно различить замедленный и нормальный ток крови [172, 174]. Во-вторых, применимость такой стратегии ограничивают организационные проблемы, связанные с необходимостью проводить множество определений в реальном времени. Наконец, при существующей стабильной тенденции к более частому использованию первичной ангиопластики и (если есть возможность прямого ангиографического исследования артерии) для лечения ST(-) ИМ значение маркеров постепенно снижается.

### Б. Определение биохимических маркеров после постановки диагноза острого инфаркта миокарда

*Рекомендации для определения биохимических маркеров повреждения сердца после постановки диагноза инфаркта миокарда*

**Класс I**

Как только диагноз ИМ установлен, определение биохимических маркеров повреждения сердца с пониженной частотой (например, трижды через 6–10 ч) представляет ценность для количественной оценки размера инфаркта и способствует выявлению осложнений, таких как повторный инфаркт (уровень обоснованности: С).

**Класс IIА**

МВ-КК является предпочтительным маркером для выявления повторного инфаркта на раннем сроке после определяющего события, когда уровень сердечного тропонина все еще повышен (уровень обоснованности: С).

**Класс IIБ**

Сердечный тропонин может быть полезен как альтернатива МВ-КК для выявления повторного инфаркта на раннем сроке после определяющего события. Серийное определение тропонина обычно необходимо, чтобы облегчить распознавание нового повышения его концентрации (уровень обоснованности: С).

Во время лечения после постановки диагноза острого ИМ серийные определения биомаркеров некроза миокарда полезны для демонстрации характерного повышения и/или снижения, что помогает подтвердить диагноз, дает количественную информацию относительно размера инфаркта и позволяет отслеживать текущую или повторную ишемию, способную вызвать повторный инфаркт.

У больных, госпитализированных с диагнозом ИМ, степень и характер повышения и снижения МВ-КК высоко коррелируют с размером инфаркта [175–177]. Хотя экспериментальные и клинические данные (при использовании магнитно-резонансной визуализации) показывают, что сердечный тропонин может давать сравнимую, если не лучшую, информацию о размере инфаркта и о реперфузии [178–181], клиническое значение его пиковых уровней остается для клиницистов менее знакомым. Повышение тропонина демонстративно в случаях раннего повторного инфаркта [182]. Однако диапазон имеющихся данных значительно более ограничен, чем диапазон данных о МВ-КК. Кроме того, известно, что данные по сТнТ характеризуются бимодальным распределением, а кинетика проведения мно-

жественных анализов на сТнТ не исследована. Серийные определения обычно необходимы для выявления повторных возрастных концентраций тропонина, если неизвестно, нормализовалась она или нет. Поскольку МВ-КК снижается до контрольных значений к 48–72 ч, этот маркер может помочь в быстром распознавании повторного инфаркта, когда симптомы повторяются в срок от 72 ч до 2 недель после исходного ИМ, т. е. тогда, когда тропонин все еще может быть повышен в результате первичного эпизода. Определение МВ-КК в сочетании с тропонином может быть также полезным для определения времени недавнего ИМ.

Настоящий комитет призывает к дальнейшим исследованиям кинетики доступных для исследования тропонинов, а также к сравнительному исследованию тропонина и МВ-КК для диагностики повторного инфаркта. Данных по прямому сравнению этих биомаркеров при выявлении повторного инфаркта немного, хотя они могут помочь при обдумывании вопроса, следует ли и дальше отводить какую-либо роль определению МВ-КК в рутинном обследовании больных с ИМ.

Ценность биомаркеров некроза в выявлении очень раннего повторного инфаркта (например, раньше, чем через 18 ч) ограничена в этот период, когда концентрация этих маркеров, как правило, все еще возрастает. Как рассмотрено более подробно в отдельном руководстве («Сердечные биомаркеры и состояния иной этиологии»), диагноз очень раннего инфаркта основывается главным образом на клинических признаках (симптомы и изменения ЭКГ). Рутинное серийное получение образцов крови для определения биомаркеров некроза после того, как их уровни возвратились к норме после определяющего события, не рекомендуется.

**Финансовые отношения: Комитет Национальной академии клинической биохимии по вопросам Руководства по лабораторной медицинской практике использования биохимических маркеров при острых коронарных синдромах и сердечной недостаточности отчитывался обо всех финансовых отношениях в пределах 2 лет до этой публикации, могущих иметь отношение у этому руководству, и соответствующие данные можно найти на сайте <http://www.clinchem.org/content/vol53/issue4>.**

Список литературы приведен на сайте: [www.terramedica.spb.ru](http://www.terramedica.spb.ru)