ПОВЫШЕНИЕ КАРДИАЛЬНОГО ТРОПОНИНА-Т У БОЛЬНЫХ БЕЗ ИНФАРКТА МИОКАРДА

М. Я. Красносельский¹, Е. В. Кошкина³, Н. М. Федоровский², Е. В. Горячева³, А. А. Полупан³, А. А. Арефьев³, М. З. Братанова¹

¹ ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет ² Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова ³ Городская клиническая больница № 67 департамента здравоохранения г. Москвы

Increased Cardiac Troponin-T in Patients without Myocardial Infarction

M. Ya. Krasnoselsky¹, Ye. V. Koshkina³, N. M. Fedorovsky², Ye. V. Goryacheva³, A. A. Polupan³, A. A. Arefyev³, M. Z. Bratanova¹

Moscow State Medical Stomatological University;
 I. M. Sechenov Moscow Medical Academy;
 City Clinical Hospital Sixty-Seven, Department of Heath Care of Moscow

В настоящее время появляются сообщения о повышении уровня кардиальных тропонинов у больных без острого инфаркта миокарда (ОИМ). *Цель* настоящего исследования — анализ заключительных диагнозов у больных с повышением уровня кардиального тропонина-Т без клинической картины и характерных изменений ЭКГ при ОИМ. Материал и методы. В исследование было включено 72 больных (48 мужчин, 24 — женщин, в возрасте от 54 до 87 лет, в среднем — 69.8 ± 11.2). Критерием включения было повышение кардиального тропонина-Т, основными критериями исключения были — типичные для ОИМ ангинозные боли и характерные изменения ЭКГ (элевация сегмента ST, появление патологических зубцов Q). Окончательный диагноз ОИМ был установлен только у 29 больных (40,3%), у остальных 43-х больных были диагностированы следующие заболевания: у 21 — септическое состояние, у 10 — онкопатология, у 6 — диабетическая нефропатия с XIIH, у 4-х — инфаркт головного мозга, у 2-х — B_{12} -дефицитная анемия. У умерших больных уровень тропонина-Т был достоверно выше, чем у выписанных из стационара, независимо от основного заболевания. Результаты. Была выявлена прямая корреляционная связь между уровнем кардиального тропонина-Т и индексом SAPS II, отражающим тяжесть общего состояния больного (r=0,44,p=0,0001) и обратная корреляционная связь между уровнем кардиального тропонина и фракцией выброса левого желудочка (r=-0,45 p=0,003). Заключение. Таким образом, несмотря на кардиоспецифичность тропонина-Т, обнаружение его в крови пациентов, находящихся в крайне тяжелом состоянии, при отсутствии других проявлений ОИМ, не является специфическим симптомом ОИМ, а свидетельствует о тяжести заболевания, возможно с вовлечением миокарда в патологический процесс. Ключевые слова: кардиальные тропонины, инфаркт миокарда, полиорганная недостаточность, системная воспалительная реакция.

There have been recently reports on elevated levels of cardiac troponins in patients without acute myocardial infarction (AMI). The purpose of the study was to analyze final diagnoses in patients with elevated cardiac troponin-T levels without clinical manifestations and characteristic ECG changes in AMI. *Subjects and materials*. The study included 72 patients (48 males and 24 females whose age ranged from 54 to 87 years (mean 69.8±11.2 years)). The criterion for inclusion was increased cardiac troponin-T; the primary criteria for exclusion were AMI-specific anginal pains and characteristic ECG changes (ST-segment elevation, abnormal Q waves). The definitive diagnosis of AMI was established only in 29 (40.3%) patients; the remaining 43 patients were diagnosed as having the following diseases: sepsis (n=21), cancer (n=10), diabetic nephropathy with chronic renal failure (n=6), cerebral infarction (n=4), and B12-deficiency anemia (n=2). In deceased patients, the level of troponin-T was higher than that in those who was discharged from hospital irrespective of the underlying disease. *Results*. There was a direct correlation between the level of cardiac troponin-T and the SAPS II index that reflects the general condition of a patient (r=0.44; r=0.0001) and an inverse correlation between the former and the left ventricular ejection fraction (r=-0.45; r=0.003). *Conclusion*. Thus, despite its cardiac specificity and its detection in the blood of critically ill patients without other manifestations of AMI, cardiac troponin-T is not a specific symptom of AMI, but suggests the severity of the disease, possibly, with the involvement of the myocardium in the pathological process. *Key words*: cardiac troponins, myocardial infarction, multiple organ dysfunction, systemic inflammatory reaction.

По данным Всемирной организации здравоохранения диагностика острого инфаркта миокарда (ОИМ) основана на двух из трех основных критериях: изменениях на ЭКГ (при этом до 25% инфарктов миокарда не отражаются на ЭКГ), ангинозных болей, повышении маркеров некроза миокарда [1]. В 2000 году Европейским Научным обществом и Американской коллегией кардиологов была внесена коррекция в определение ОИМ, согласно которой определяющим в диагностике

ОИМ является выявление повышенного уровня специфических маркеров некроза миокарда — кардиальных тропонинов в крови [2—4]. Тропонин — белок, входящий в состав миофибрилл. Кардиальный тропонин содержит три субъединицы: Т, I и С. Тропонин С неспецифичен для миокарда, в отличие от субъединиц Т и I, структура которых в сократительных волокнах кардиомиоцитов отличается от аналогичных белков других мышечных клеток [5, 6]. Широкое использование опре-

Таблица 1 Смертность больных, включенных в исследование и уровень кардиального тропонина-Т

Нозологическая форма	Общее количество больных	Количество умерших больных	Уровень тропонина-Т у выписанных (нг/мл)	Уровень тропонина-Т у умерших (нг/мл)
ОИМ	29	14	$0,79\pm0,19$	1,62±0,21*
Септическое состояние	21	12	$0,63\pm0,14$	1,66±0,27*
Онкопатология	10	8	0.74 ± 0.49	$1,49\pm0,34$
Диабетическая нефропатия с ХПН	6	3	0.58 ± 0.34	$1,59\pm0,58$
Инфаркт головного мозга	4	2	$0,61\pm0,45$	$1,31\pm0,61$
В ₁₂ -дефицитная анемия	2	1	0,49	1,69

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — статистическая значимость различий между уровнем тропонина-Т у умерших и выписанных (p<0.05).

деления кардиальных тропонинов в крови существенно повысило выявляемость ОИМ (на 30—200%) [7, 8].

До недавнего времени считалось, что тропонины попадают в кровь только в результате гибели кардиомиоцитов [9]. Однако в последние годы показано, что тропонины могут проникать в интерстициальное пространство, а затем в кровь, при повреждении кардиомиоцитов с повышением проницаемости их клеточных мембран, причиной которого может быть не только ОИМ, но и состояния, сопровождающиеся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 и др.) [10, 11].

Цель настоящего исследования — анализ заключительных диагнозов у больных с повышением уровня кардиального тропонина-Т без клинической картины и характерных изменений ЭКГ при ОИМ.

Материалы и методы

В исследование было включено 72 больных (48 мужчин, 24 — женщин, в возрасте от 54 до 87 лет, в среднем — 69,8±11,2), госпитализированных в отделение кардиореанимации Московской городской клинической больницы № 67. Критерием включения явилось повышение уровня кардиального тропонина-Т выше диагностически значимого уровня (более 0,3 нг/мл). Критериями исключения были:

- клиническая картина острого коронарного синдрома (типичные ангинозные приступы);
- характерные для ОИМ изменения ЭКГ в первые сутки стационарного лечения (элевация или выраженная депрессия сегмента ST, появление новых зубцов Q).

Всем больным проводили общеклиническое обследование. Уровень кардиального тропонина-Т в крови (с помощью аппарата Cardiac Reader Roche, Германия) определяли при поступлении, либо через 14—16 часов от момента ухудшения состояния. Регистрацию ЭКГ проводили при поступлении в стационар и ежедневно. Эхокардиографию осуществляли на аппарате GE Vivid 7 (США) по общепринятой методике. Кроме того, анализировали уровень трансаминаз, мочевины, креатинина, билирубина, общего белка, МВ-КФК в крови, исследовали газы, электролит крови, кислотно-щелочное равновесие. Рентгенографию органов грудной клетки проводили при поступлении, в ряде случаев — повторно. При необходимости больным проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, посев крови, КТ головного мозга.

Определение степени тяжести больного проводили на основании расчета индекса SAPS II [12], предполагающего оценку экстренности поступления больного в стационар, наличия хронических заболеваний, возраста, температуры, суточного диуреза, уровня артериального давления, частоты сердечных

сокращений, показателя оксигенации крови (${\rm FiO_2/PaO_2}$), лей-коцитов, натрия, калия, мочевины, бикарбоната и билирубина крови, а также оценку уровня сознания по шкале Глазго.

Окончательный диагноз устанавливали на основании анализа клинической картины, изучения динамики основных симптомов, данных комплексного обследования, в ряде случаев— на аутопсии.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы «STATISTICA 5.5». Использовали: критерий Колмогорова—Смирнова для оценки статистической значимости отличия при сравнении показателя двух независимых групп; критерий Spearman для проведения корреляционного анализа. Во всех измерениях в качестве показателя средней величины использовали среднюю арифметическую, за показатель разброса— стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

У всех 72-х больных, включенных в исследование, были проявления полиорганной недостаточности: по-казатель SAPS II колебался от 50 до 86 (в среднем составил 74,4 \pm 11,2). 40 больных скончались. Уровень кардиального тропонина-Т был в пределах 0,06—2,0 нг/мл (в среднем 1,21 \pm 0,12).

У 29-и больных из 72-х (40,3%) окончательный диагноз был ОИМ. Диагноз ОИМ выставлялся на основании появления характерной динамики ЭКГ, прогрессирования застойной левожелудочковой недостаточности. У 10-и больных ОИМ протекал на фоне декомпенсированного сахарного диабета, у 11-и больных ОИМ был повторным и у 8-и — был повторный ОИМ на фоне декомпенсированного сахарного диабета. Из 29-и больных с ОИМ 14 больных скончались, диагноз ОИМ подтвержден при аутопсии.

У остальных 43-х больных диагноз ОИМ не подтвердился. На рис. 1 и в табл. 1 представлено распределение больных, включенных в исследование по нозологическим формам.

Как видно из рис. 1 и табл. 1, у 21 больного было диагностировано септическое состояние: у 9-и — распространенный перитонит (у 5-и — тромбоэмболия в мезентериальные сосуды с гангреной кишечника, у 2-х — деструктивный холецистит, у 1-го — перфорация толстой кишки опухолью, у 1-го — панкреонекроз), у 7-и — апостематозный нефрит, у 4-х — деструктивная пневмония, у 1-го — распространенная флегмона подкожной и межмышечной клетчатки бедра. У 10-и больных была выявлена различная онкопатология с рако-

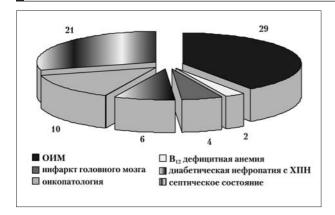


Рис. 1. Распределение больных по нозологическим формам.

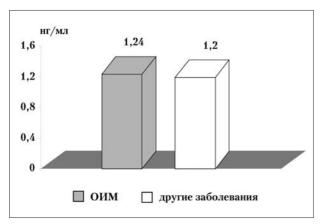
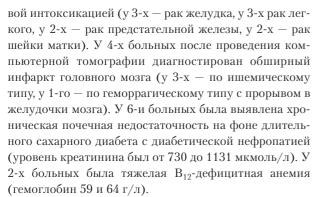


Рис. 3. Уровень тропонина-Т у больных ОИМ и больных с другими заболваниями.



Оказалось, что уровень тропонина-Т у умерших был в среднем $1,61\pm0,28$ нг/мл, что значительно выше, чем у выписанных $(0.64\pm0.19 \text{ нг/мл}), p=0.021$ (табл. 1, рис. 2). Это свидетельствует о неблагоприятном прогнозе выраженного повышения тропонина-Т.

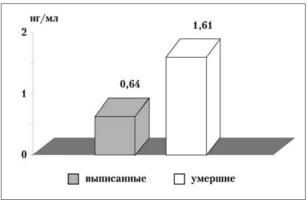


Рис. 2. Уровень тропонина-Т в подгруппе умерших и выписанных больных.

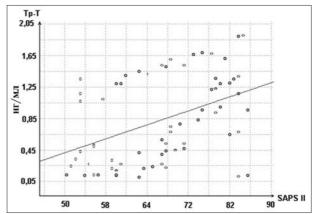


Рис. 4. Корреляционная связь между индексом SAPS II и уровнем тропонина-Т в крови.

Уровень тропонина-Т у больных с ОИМ практически не отличался от больных с другими заболеваниями $(1,24\pm0,21 \text{ и } 1,20\pm0,19 \text{ нг/мл, соответственно})$ (рис. 3).

Учитывая, что уровень тропонина-Т был существенно выше в подгруппе тяжелых больных, проведен корреляционный анализ между уровнем тропонина-Т и интегральным показателем тяжести больного — индексом SAPS II. Была выявлена достоверная положительная корреляционная связь (коэффициент корреляции 0,44, p=0,0001) (рис. 4).

У большинства больных, включенных в исследование, была снижена общая сократимость левого желудочка: фракция выброса (Φ B) была в пределах 17-52%(в среднем $37,7\pm11,2\%$). ФВ у больных с ОИМ была достоверно ниже, чем у остальных больных (табл. 2). При этом ФВ у умерших (от ОИМ, так и от других заболеваний) была достоверно ниже, чем у выписанных.

Фракция выброса в зависимости от нозологии и исхода (%)

Таблица 2

Исход заболевания	Значения фракций выброса в зависимости от нозологии		
	ОИМ (n=29)	другие заболевания (n=43)	p
Благоприятный исход (<i>n</i> =32)	43,4±9,1	$52,1\pm10,4$	0,039
Летальный исход (n=40)	$23,6\pm8,4$	$39,1\pm 8,9$	0,028
p	0,013	0,021	

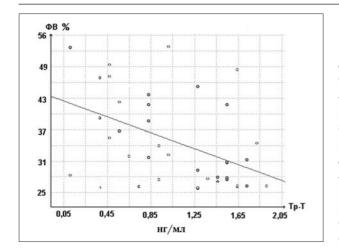


Рис. 5. Корреляционная связь между ΦB и уровнем тропонина-Т крови.

У больных ОИМ не было выявлено корреляции между ФВ и уровнем тропонина-Т, тогда как у больных с другими заболеваниями ФВ обратно коррелировала с уровнем тропонина-Т (коэффициент корреляции -0.45; p=0.003) (рис. 5). Эти данные могут свидетельствовать о том, что уровень тропонина может отражать степень кардиодепрессии у больных без ОИМ, тогда как при ОИМ на снижение сократимости влияет не только количество некротизированного миокарда, но и другие факторы (гибернирующий миокард, наличие очагов фиброза после перенесенного ОИМ и др.).

Настоящее исследование показало, что ОИМ диагностируется только у 40% больных с повышенным тропонином-Т без типичной клинической картины ОИМ. У остальных больных было выявлено другое основное заболевание с проявлениями полиорганной недостаточности. Следует подчеркнуть, что все больные, включенные в исследование, при поступлении находились в критическом состоянии. Повышение уровня тропонина-Т коррелировало с тяжестью состояния; у умерших больных уровень тропонина был существенно выше, чем у выписанных. Необходимо отметить, что уровень тропонина-Т у больных с ОИМ и другими заболеваниями практически не отличался. В литературе есть сообщения о том, что некоторые тяжелые заболевания приводят к повышению уровня кардиального тропонина-Т в крови [13, 14]. В настоящем исследовании повышение кардиального тропонина-Т выявлялось главным образом у больных с полиорганной недостаточностью. Согласно литературным данным, именно полиорганная недостаточность приводит к «некоронарогенному» повышению кардиальных тропонинов в крови: так, Ammann P., Maggiorini M., 2003, изучали уровень тропонина-Т у больных с сепсисом без ОИМ. В результате этого исследования было показано, что повышение тропонина-Т достоверно чаще выявляется у больных с септическим шоком, являющимся причиной полиорганной недостаточности, при этом уровень тропонина-Т прямо коррелировал с уровнем фактора некроза опухоли- α $(\Phi HO-\alpha)$ и интерлейкином-6 (ИЛ-6). Авторы предлагают использовать тропонин-Т как дополнительный фактор неблагоприятного течения заболевания у больных с септическим состоянием [15]

Повышение уровня тропонина-Т у больных без ОИМ, выявленное в настоящем исследовании, по-видимому, связано с повреждением миокарда вследствие системной воспалительной реакции. Системная воспалительная реакция возникает в результате массивного повреждении клеток вследствие тяжелой гипоксемии, ацидоза, эндо- и экзогенной интоксикации, а также воздействия токсинов микроорганизмов [16]. Поврежденные ткани выделяют большое количество провоспалительных цитокинов, которые способствуют инфильтрации тканей нейтрофилами и макрофагами, активации перекисного окисления липидов, гиперпродукции оксида азота [17]. Все эти процессы усугубляют имеющееся повреждение тканей, приводя к формированию порочного круга и полиорганной недостаточности [18]. В результате гиперпродукции провоспалительных цитокинов в результате системной воспалительной реакции возможно повреждение кардиомиоцитов с развитием миокардиальной дисфункции [19]. В частности, провоспалительные вещества, воздействуя на мембрану клеток, повышают ее проницаемость. Это предположение высказано и доказано в 1984 году Piper et al. [20], затем поддержано Wu A. H., Ford L., 1999 [21] и подтверждено последующими работами Ammann P. et al., 2003 [15]. В результате этого кардиальные тропонины выходят в межклеточное пространство. Возможность диффузии кардиальных тропонинов-Т и I сквозь неповрежденную мембрану авторы объясняют как небольшими размерами самих молекул этих белков (33,5 и 25,5 кДа, соответственно) [22], так и дополнительной их фрагментацией в ответ на клеточную гипоксию [23].

В связи с вышесказанным, можно предположить, что повышение кардиальных тропонинов в крови у больных с полиорганной недостаточностью не является ложноположительным, а свидетельствует о тяжести процесса с вовлечением миокарда в патологический процесс. Это предположение подтверждает выявленное в настоящем исследовании снижение ФВ левого желудочка у большинства больных и обратная корреляционная связь между ФВ и уровнем тропонина-Т и ФВ у больных без ОИМ. Обратную корреляцию между ФВ и уровнем кардиальных тропонинов выявляли ver Elst K. М. et al., 2000 [24]. Отсутствие корреляционной связи между ФВ и уровнем тропонина-Т у больных ОИМ, вероятно, связано с тем, что часть больных переносили повторный ОИМ, то есть уже имели снижение сократительной функции миокарда.

В заключение можно сказать, что, несмотря на кардиоспецифичность тропонина-Т, обнаружение его в крови пациентов, находящихся в крайне тяжелом состоянии, при отсутствии других проявлений ОИМ, не является специфическим симптомом ОИМ, а указывает на вовлечение миокарда в патологический процесс, что может быть проявлением полиорганной недостаточности с системной воспалительной реакцией. По этой причине выявление повышенного уровня кардиальных тропонинов в крови у данного контингента является прогностически неблагоприятным.

Литература

- Myocardial infarction redefined a consensus document of the Joint european society of cardiology/american college of cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 36: 959—969.
- Braunwald E., Antman E. M., Beasley J. W. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 36: 970—1062.
- Alpert J. S., Thygesen K., Antman E. et al. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the joint european society of cardiology/american college of cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 36: 959–969.
- Collins P. O., Gaze D. C. Biomarkers of cardiovascular damage. Med. Princ. Pract. 2007; 16: 247

 –261.
- $5. \quad \textit{Coudrey L}. \text{ The troponins. Arch. Int. Med. 1998; 158: } 1173-1180.$
- Ammann P., Pfisterer M., Fehr T. et al. Raised cardiac troponins. B.M.J. 2004; 328: 1028-1029.
- Kontos M. C., Fritz L. M., Anderson F. P. et al. Impact of the troponin standard on the prevalence of acute myocardial infarction. Am. Heart J. 2003; 146: 446–452.
- Ferguson J. L., Beckett G. J., Stoddart M. et al. Myocardial infarction redefined: the new ACC/ESC definition, based on cardiac troponin, increases the apparent incidence of infarction. Heart 2002; 88: 343–347
- 9. Guest T. M., Ramanathan A. V., Tuteur P. G. et al. Myocardial injury in critically ill patients: a frequently unrecognized complication. J.A.M.A. 1995; 273: 1945—1949.
- Turner A., Tsamitros M., Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock. Crit. Care Med. 1999; 27: 1775–1780.
- 11. Ammann P., Fehr T., Minder E. I. et al. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. Intens. Care Med. 2001; 27: 965–969.
- Le Gall J.R., Lemeshow S., Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. J.A.M.A. 1993; 270: 2957–2963.

- Wu A. H. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? Intens. Care Med. 2001; 27: 959

 –961.
- Wong P., Mussay S., Ramsewak A. et al. Raise cardiac troponin T levels in patients without acute coronary syndrome. Postgrad. Med. 2007; 83: 200–205.
- 15. Ammann P., Maggiorini M. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. Am. Coll. Cardiol. $2003;\,41:2004-2009.$
- 16. Afessa B., Green B., Delke I., Koch K. Systemic inflammatory response syndrome, organ failure, and outcome in critically ill obstetric patients treated in an ICU. Chest 2001; 120: 1271–1277.
- 17. *Matsuda N., Hattori Y.* Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): molecular pathophysiology and gene therapy. J. Pharmacol. Sci. 2006; 101: 189–198.
- Kaye A. D., Hoover J. M., Baluch A. R. A contemporary review of multiple organ failure. Middle East J. Anesthesiol. 2005; 18: 273—292.
- Rudiger A., Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. Crit. Care Med. 2007; 35: 1599–1608.
- Piper H.M., Schwartz P., Spahr R. et al. Early enzyme release from myocardial cells is not due to irreversible cell damage. J. Mol. Cell. Cardiol. 1984; 16: 385—388.
- Wu A. H., Ford L. Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischemia or necrosis? Clin. Chim. Acta 1999; 284: 161–174.
- 22. Babuin L., Jaffe A. S. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury C.M.A.J. 2005; 173: 1191—1202.
- Wu A. H. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? Intensive Care Med. 2001; 27: 959–961.
- Ver Elst K. M., Spapen H. D., Nguyen D. N. et al. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. Clin. Chem., 2000; 46: 650–657.

Поступила 13.03.08

В марте 2009 года будет проведена конференция, посвященная 100-летию со дня рождения академика РАМН В. А. Неговского.

В рамках конференции планируется обсудить вопросы становления, современного состояния и перспектив развития анестезиологии-реаниматологии.

По всем вопросам обращаться в оргкомитет конференции.

Адрес оргкомитета:

107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2. НИИ общей реаниматологии РАМН.

Тел./факс: (495) 650-96-77. E-mail: niiorramn@mediann.ru.

Стоимость участия в конференции (организационный взнос) — 800 рублей.

Банковские реквизиты:

ИНН 7707090523

КПП 770701001

Отделение 1 Московского ГТУ Банка России г. Москва, 705

УФК по г. Москве

(Л/с №06423390520 ГУ НИИ ОР РАМН)

Р/сч. № 40503810600001009079

БИК 044583001

КБК 42330201010010000130

OKATO 45286585000