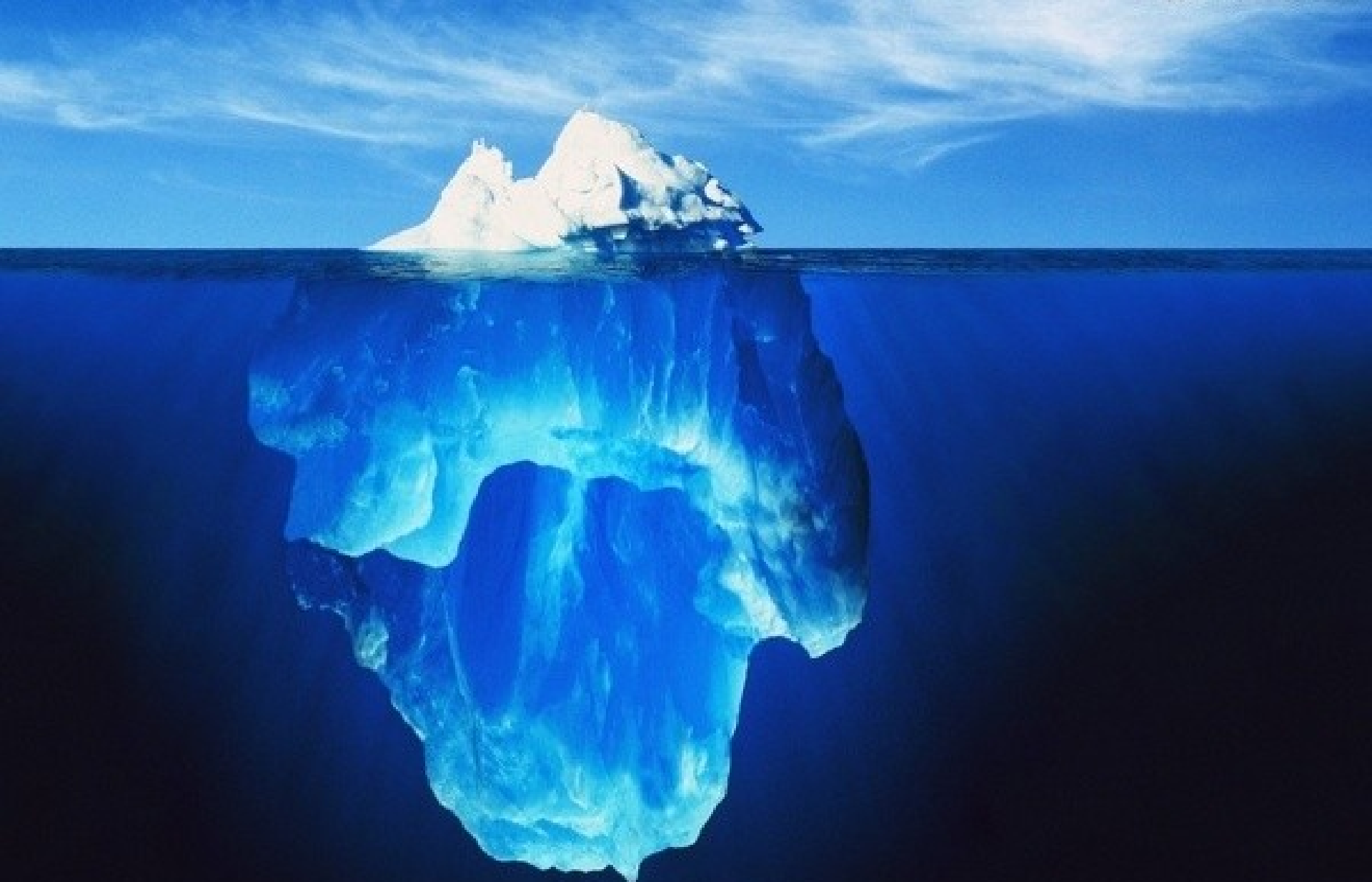
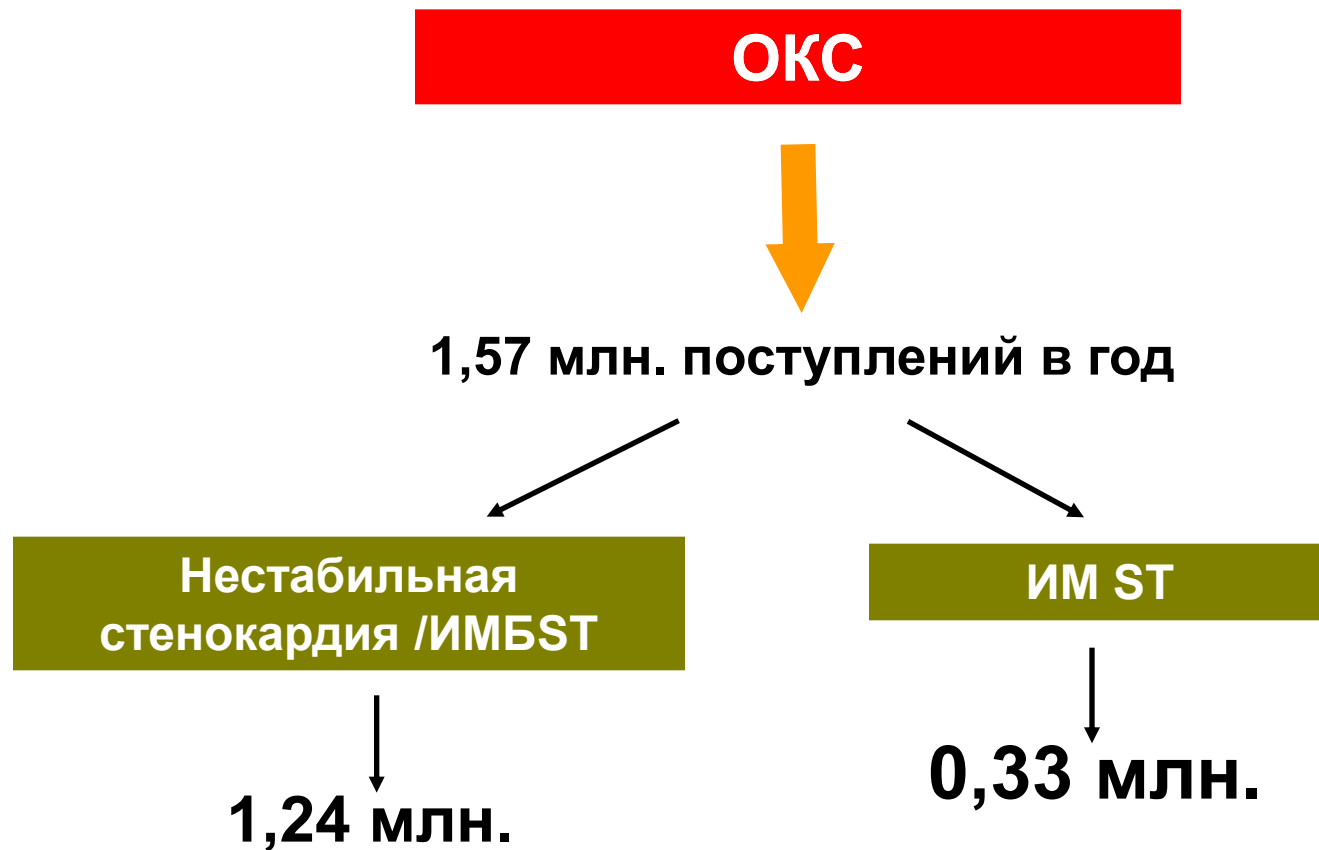




**Высокочувствительные тропонины:
новый этап в кардиологии**
Соловьева И.В., ЗАО «ДИАКОН», 2015

- В РФ 57% смертей обусловлены сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ)
- Первая причина смерти пациентов трудоспособного возраста - ИБС, инсульты и ИМ.
- В РФ смертность от ССЗ составляет 750 человек на 100 000 населения, что выше средне европейского показателя в 2 раза, а в сравнении с отдельными странами мира – в 3,5 раза.
- Государственная программа «Развитие здравоохранения» - снизить до 2020 г смертность от болезней системы на 20% (до 622 на 100 000 населения)
- 4 декабря 2014 г в Послании Федеральному Собранию Президент РФ В.В. Путин объявил 2015 годом борьбы с ССЗ

Госпитализация в США по поводу ОКС



Heart Disease and Stroke Statistics – 2007 Update. Circulation 2007; 115:69-171.

*Primary and secondary diagnoses. †About 0.57 million NSTEMI and 0.67 million UA.

Как на ранних стадиях диагностировать развитие ИМ и своевременно остановить его?



Быстрота определения ОИМ - критический момент, позволяющий начало своевременной обоснованной терапии.

Если на ЭКГ нет элевации ST сегмента:

- как быстро и точно выявить **развивающийся** ИМБСТ?

Измерение кардиальных тропонинов – «золотой стандарт» для диагностики ИМ у пациентов, поступающих с подозрением на ОКС.

На ранних стадиях развития ИМ уровни тропонинов низкие.

**Чем выше чувствительность сТп теста –
тем более ранние стадии развития ИМ он выявляет.**

Чем ниже чувствительность сТп теста
– тем более обширные ИМ он выявляет.

**Чем выше чувствительность тропониновых тестов –
тем больше спасенных жизней**

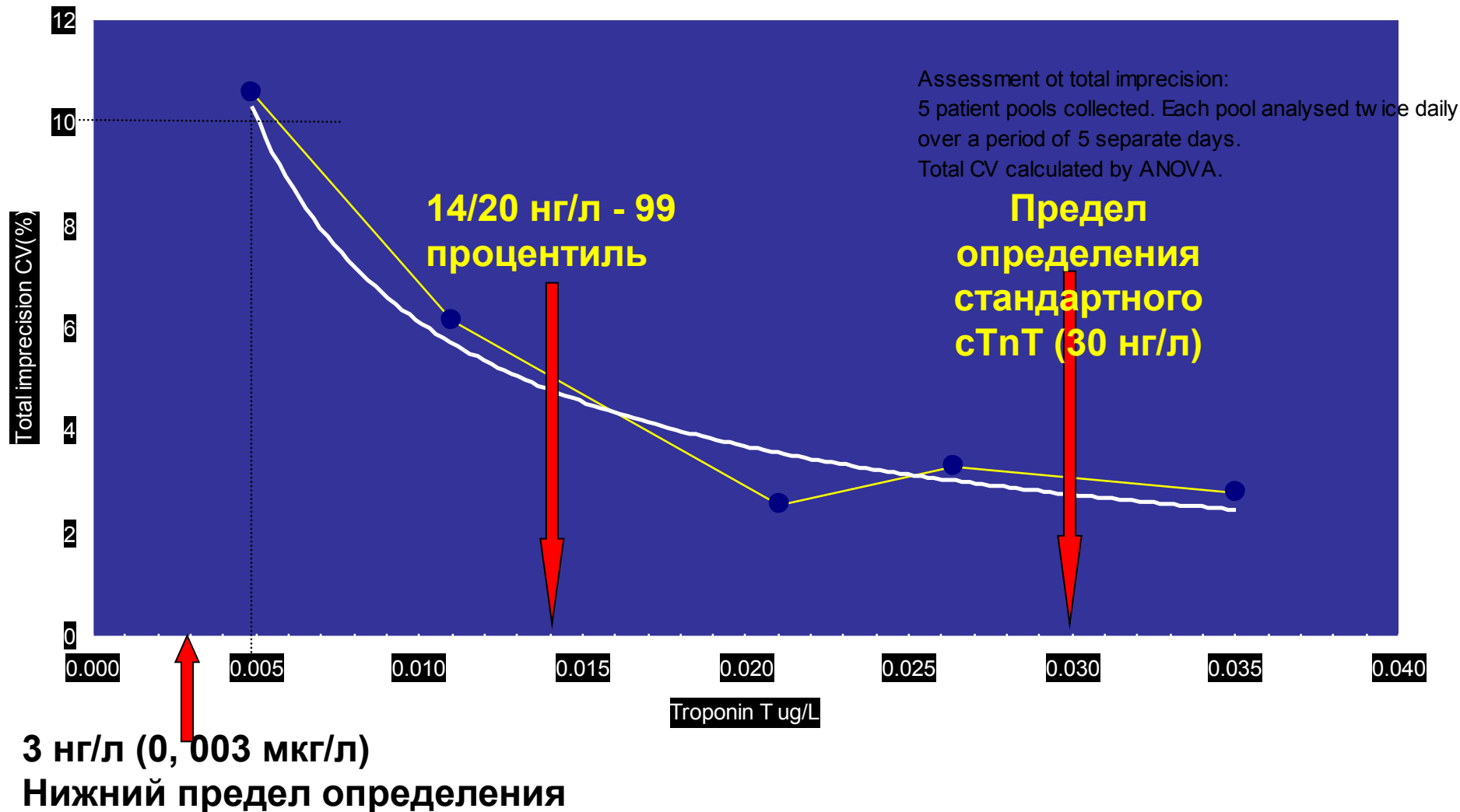
**Что такое
высокочувствительное
измерение концентрации
кардиальных тропонинов?**

Аналитические критерии высокочувствительных тестов



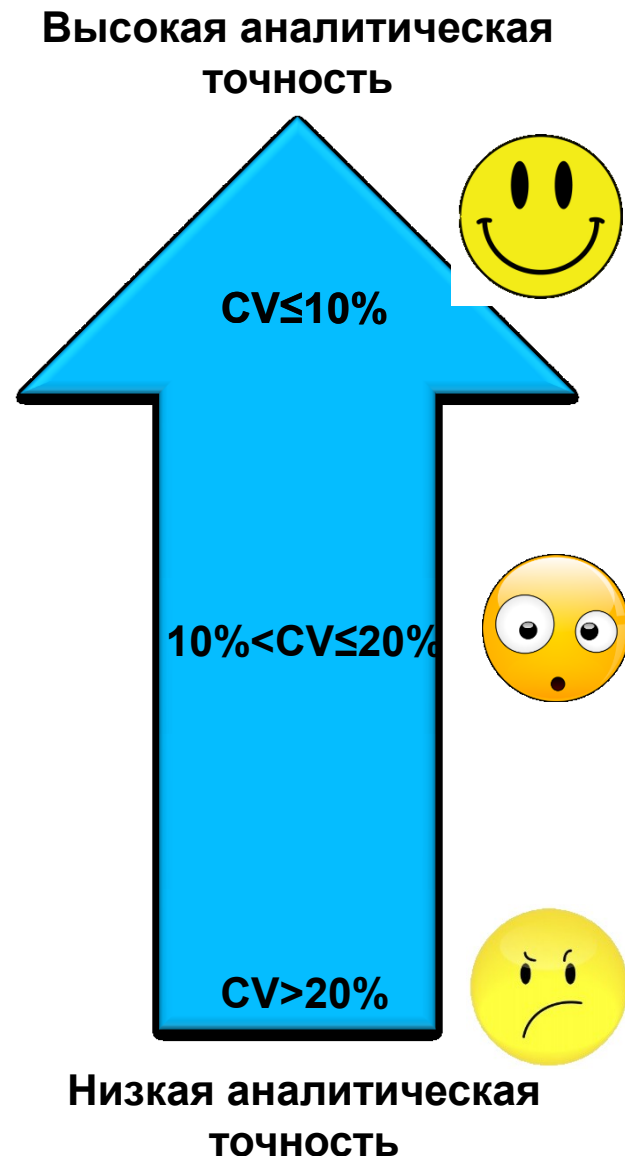
- Чувствительность теста должна позволять определение концентрации аналита ниже значения, соответствующего 99-ой процентилю здоровой популяции
- 99 процентиль- это уровень аналита, при котором 99 из 100 лиц здоровой популяции будут иметь отрицательный результат тестирования и только 1 из 100 – ложноположительный.
- Это значение называется **верхним референтным уровнем**

99-АЯ ПРОЦЕНТИЛЬ



Какая аналитическая точность тропониновых тестов приемлема?

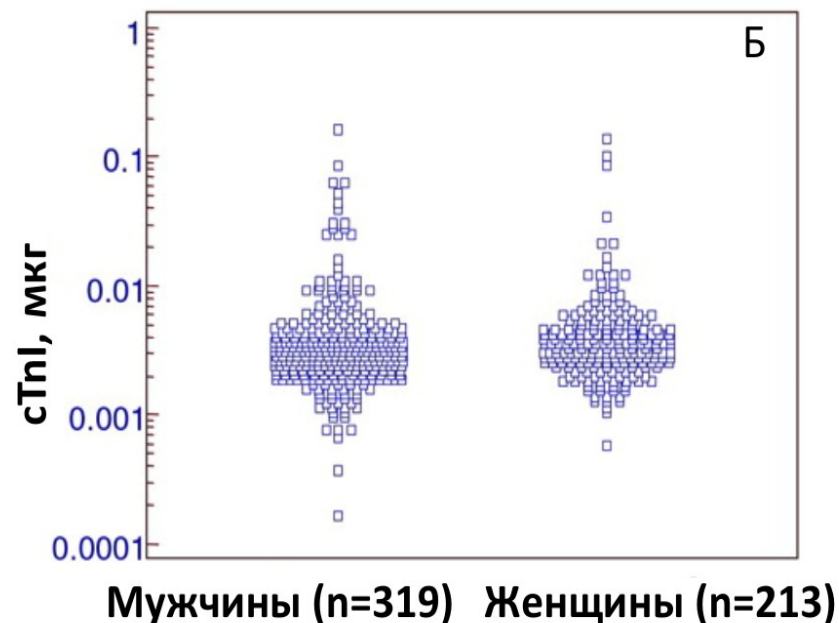
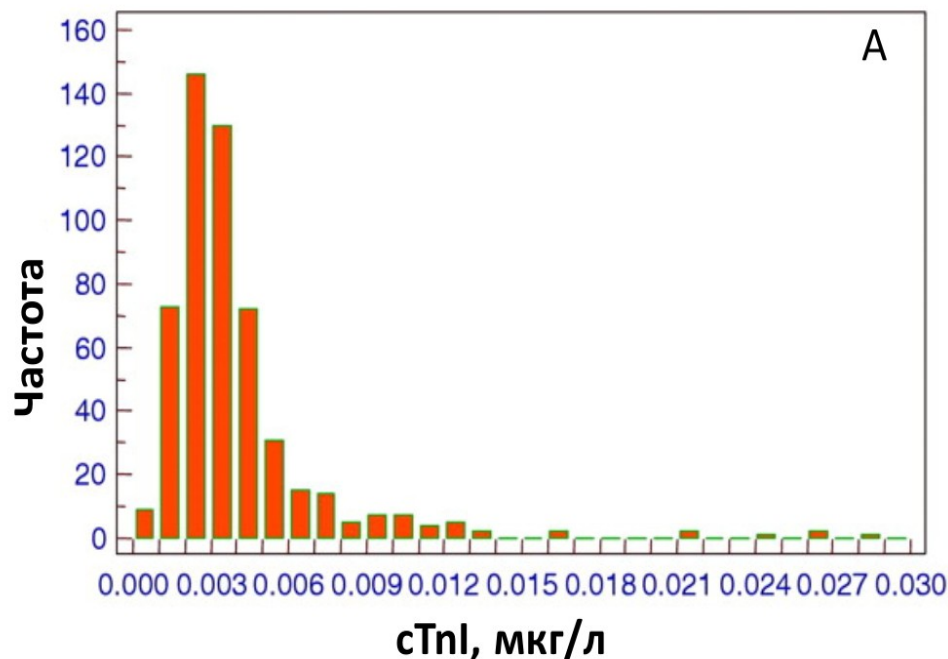
- Высокая точность теста позволяет определять начальное повышение концентрации сТn в течение первых 2-3 часов после начала приступа.
- Тесты с $CV \leq 10\%$ рекомендованы к использованию в клинической практике.
- Тесты с $CV > 20\%$ в клинической практике использоваться не должны.



- **Измерение уровней тропонина Т и тропонина I дает практически идентичную клиническую информацию**
- **Выбор между тестами зависит от того, какое оборудование и какой поставщик выбраны для лаборатории**



Высококчувствительные тесты определяют уровни тропонинов у здоровых людей



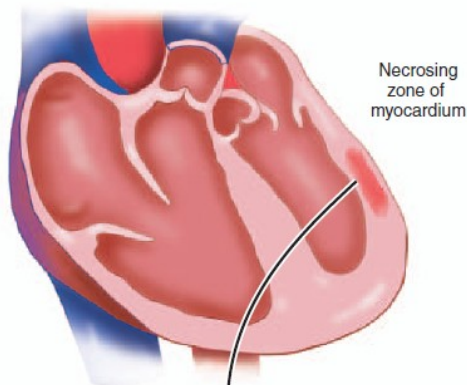
А. Распределение уровней сТnI в здоровой референтной популяции (n=542)

Б. Уровни сТnI у мужчин и женщин в здоровой референтной популяции (n=542)

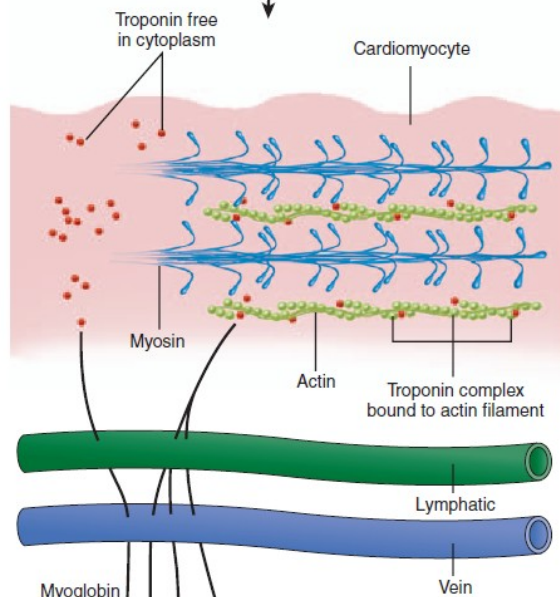
Возможные механизмы высвобождения тропонинов из миокарда в норме

- **Маломасштабный некроз миоцитов**
- **Апоптоз**
- **Нормальный метаболизм миоцитов.**
- **Высвобождение из миоцитов продуктов протеолитической деградации тропонинов**
- **Повышенная проницаемость клеточных стенок**
- **Образование и высвобождение мембранных везикул.**

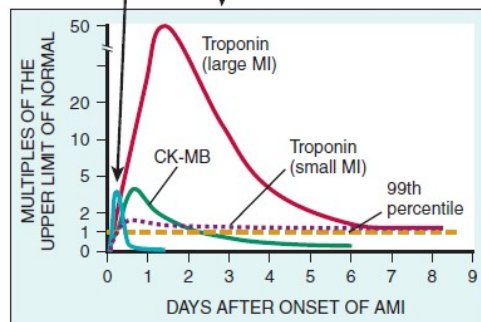
A



B



C



Тропонины в циркуляции

В кардиомиоцитах: 2 пула тропонинов

- Структурный - в миофибриллах
- Цитозольный – в свободном состоянии и в комплексе с другими тропонинами

Именно цитозольный пул выходит в кровоток при раннем развитии ИМ.

В циркуляции гетерогенная смесь:

Свободные cTnT и cTnI

Комплексы:

- Бинарный - cTnI-cTnC
- Тройной - cTnI-cTnC-cTnT.
- Продукты протеолитической деградации cTn
- Фосфорилированные и окисленные производные cTn и их двойных и тройных комплексов

У разных пациентов соотношение циркулирующих концентраций всех форм cTn и их комплексов индивидуальное.

Высокочувствительные тесты от разных производителей

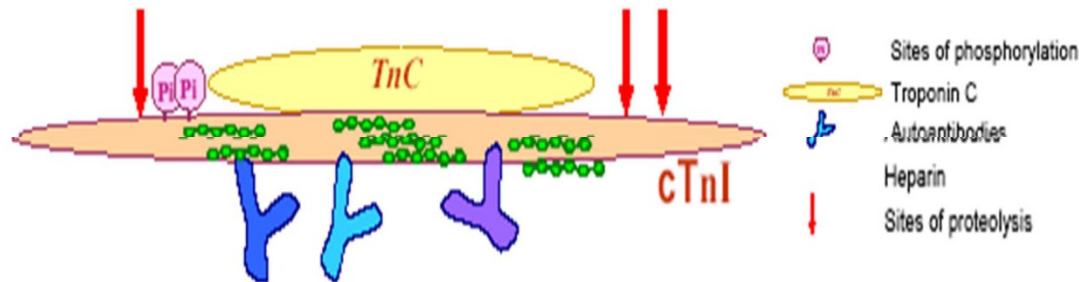


Figure 1. Factors influencing cTnI measurements.

Разные hs-cTn тесты:

содержат различные комплексы моноклональных антител, связывающихся с разными эпитопами,

имеют различную чувствительность и специфичность :

- разные значения 99-ой перцентили
- разные значения диагностических уровней
- разные алгоритмы измерения и интерпретации результатов

«Сравнение абсолютных концентраций тропонинов, полученных с помощью тестов различных производителей, невозможно».

Apple FS. Clinical Chemistry 58:1 169–171 (2012)

Классификация тропониновых тестов

Is - low sensitive – низкочувствительные, диагностируют только обширные ИМ, нижний предел определения НПО ~ 500 нг/л

ms - medium sensitivity – умеренно чувствительные, НПО выше 99-ой процентиля

hs high sensitive – высокочувствительные, НПО ниже 99-ой процентиля - 2- 40 нг/л;

us- ultrasensitive – ультрачувствительные, НПО - 0,01 – 0,2 нг/л

Тест	НПО, нг/л	99-ая процентиль,	CV при 99 проц.
Roche Cobas h 232 TnT	50	не определяет	
Roche Elecsys hsTnT	5,0	14,0	8.0
hs cTnI PATHFAST Mitsubichi –	1,0	20,0	5,3
Siemens TnI-Ultra	6,0	40,0	8.8
Quanterix SiMoA TnI	0.01	нет данных	
Singulex Erenna hs-cTnI	0.09	10.1	9.0
Nanosphere VeriSens hs-cTnI	0.2	2.8	9.5

IFCC. Analytical characteristics of commercial and research cardiac troponin I and T assays declared by the manufacturer [Internet]. 2012. Available from <http://www.ifcc.org/media/218177/> IFCC Troponin Tables ng_L Update_December 2012.pdf. Accessed on 23 May, 2014

Клиническая ценность измерения высокочувствительных тропонинов

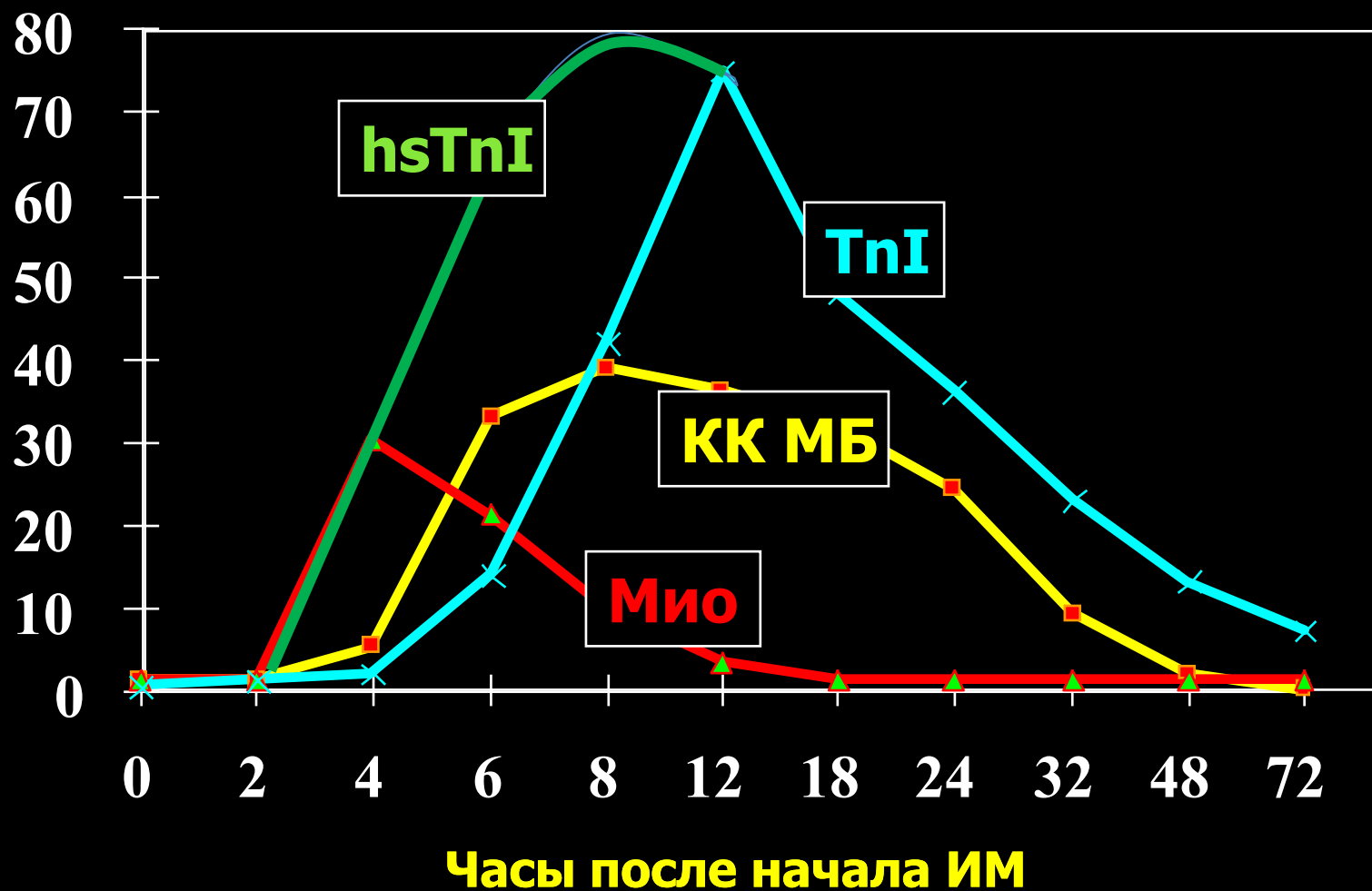
- Тропонины – биомаркеры,
 - специфические для миокардиальных повреждений,
 - но не специфические по отношению к их механизмам
-
- Повышение тропонинов может быть как **ишемическим** так и **не ишемическим**

- **Ишемическое повышение** hs-cTn связано с острым коронарным событием и происходит в течение нескольких часов после поступления пациента с признаками ОКС
- **Неишемическое повышение** характеризуется хронически повышенным hs-cTn и связано со структурными повреждениями миокарда

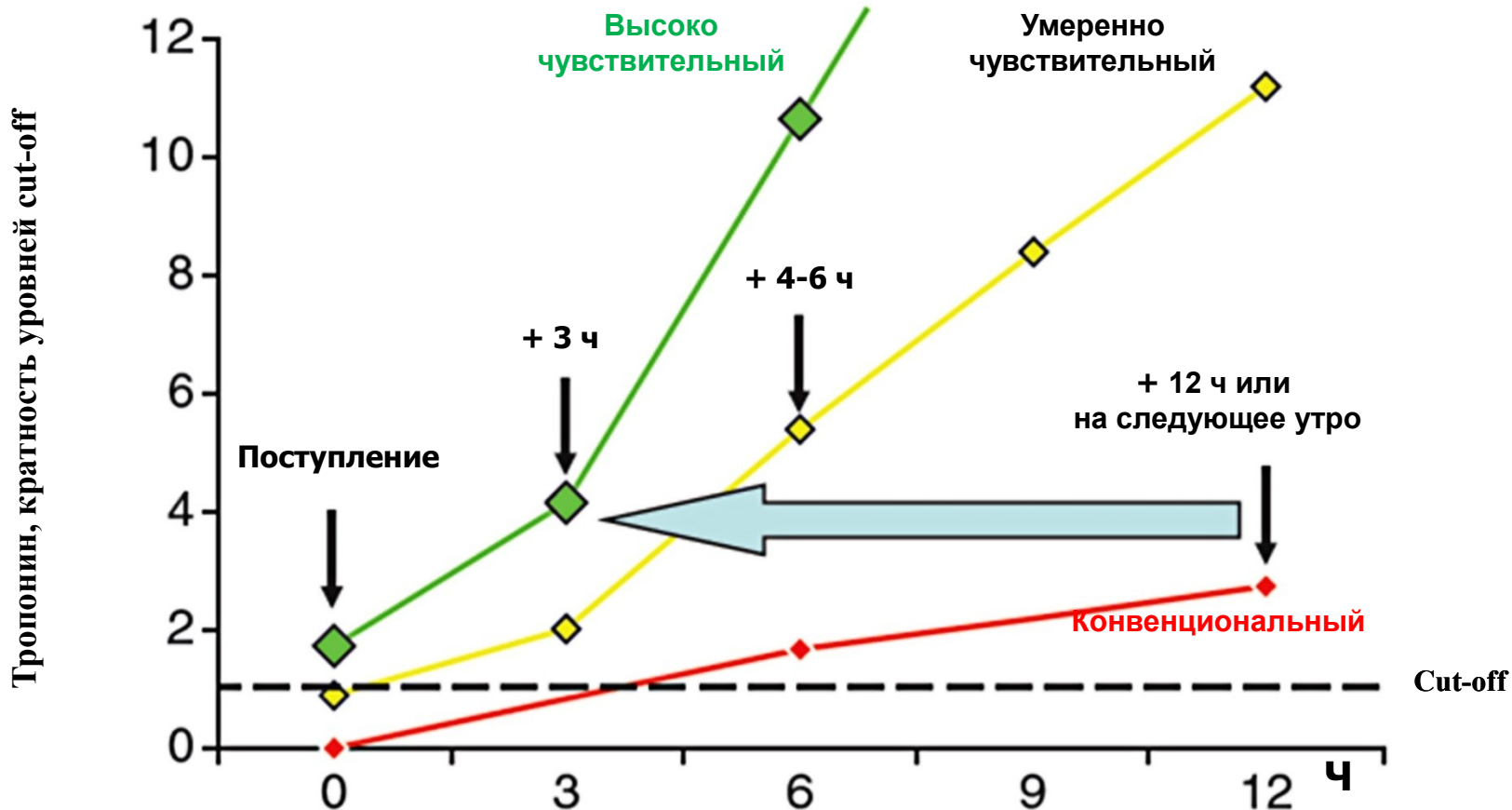
Ишемически повышенные hscTn

У пациентов с симптомами ОКС
высокочувствительные тесты (по сравнению
со «стандартными» сTn)
выявляют более ранний выход тропонинов
в циркуляцию, что обеспечивает
раннюю диагностику ИМ
и приводит выявлению
большего количества пациентов с
повреждением миокарда

Динамика повышения кардиомаркеров



Динамика повышения тропонинов: различные тесты



Ferraro S, Panteghini M. Laboratory medicine as the science that underpins medicine: the “high-sensitivity” troponin paradigm Clin Chem Lab Med 2014;

Быстрая ранняя оценка ОИМ с помощью hs-сТн



Анализатор критических состояний Pathfast, LSI Medience

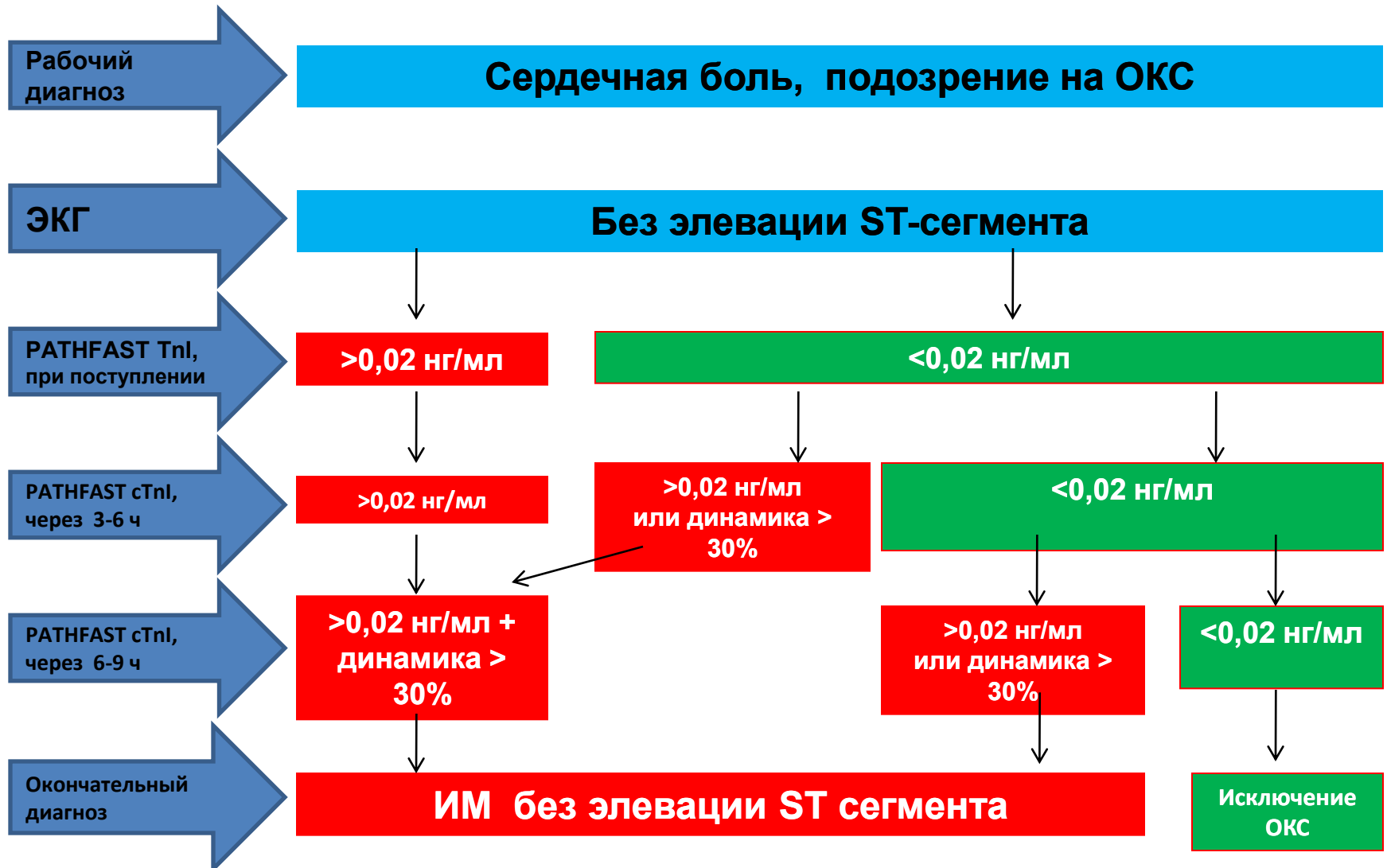
Одновременное тестирование



- **hs cTn I**
- **CK-MB**
- **Myoglobin**
- **NTproBNP**
- **D-Dimer**
- **hsCRP**
- **Presepsin**

Результат через 15 мин

Диагностика ИМ без элевации ST сегмента с помощью высокочувствительного измерения Тропонина I PATHFAST



Новый диагностический критерий ИМБСТ



**Различная динамика
в зависимости от различных
исходных уровней hscTn,
но не конкретный пограничный уровень
(cut-off)**

**Однократное измерение hscTn
не может диагностировать ИМБСТ!**

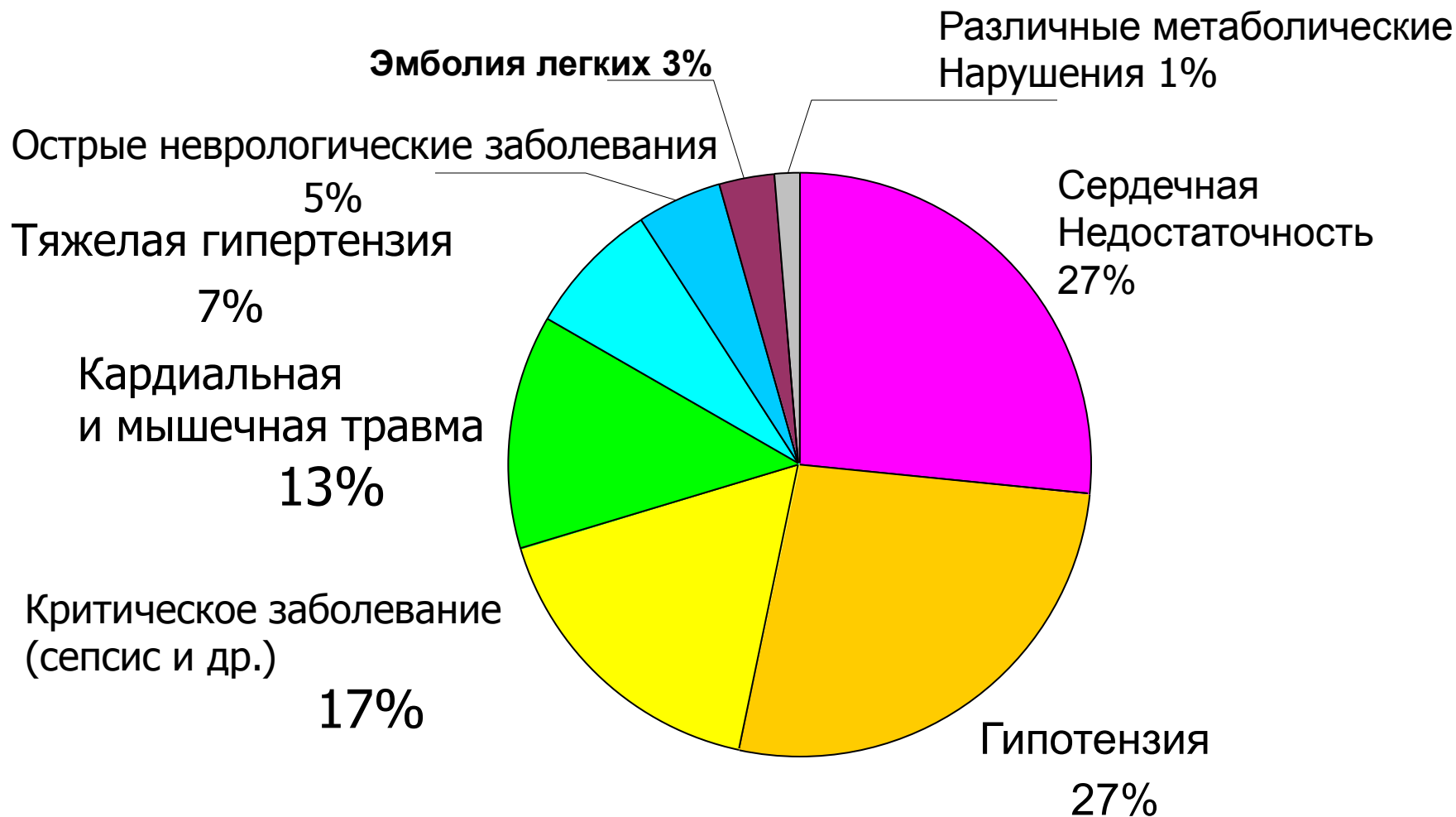
Не ишемически повышенные hs cTn

- В общей популяции не ишемически повышенный-сTn, выявляют лиц с повышенным риском **структурных** заболеваний миокарда
- В здоровой популяции ~ 2% лиц имеют уровень сTn выше 99-ой процентиля

Такие лица обычно имеют :

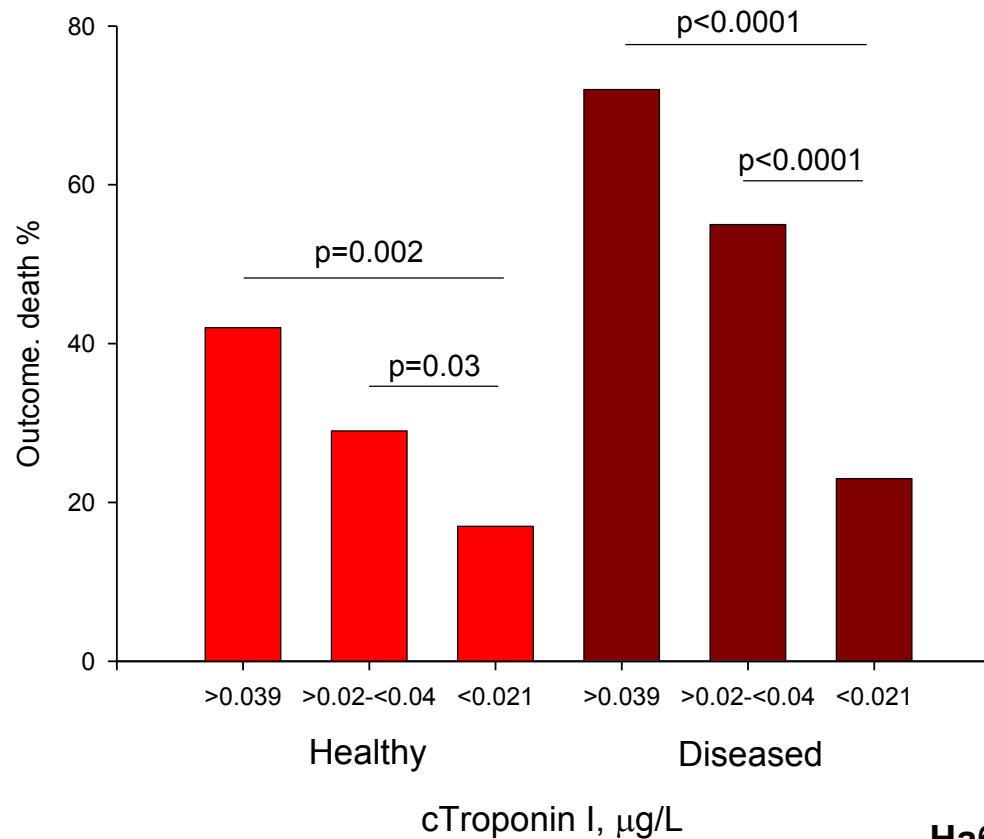
- стабильные заболевания коронарных артерий (ЗКА),
- сердечную недостаточность,
- почечную недостаточность,
- гипертрофию ЛЖ
- или комбинации этих заболеваний

Причины повышения тропонинов, не связанные с мионекрозом



hs-cTn - ПРЕДИКТОР СМЕРТНОСТИ В ЗДОРОВОЙ ПОПУЛЯЦИИ

**Outcome (Death) in 70 years old men, with or without CVD,
in relation to cTroponin I (AccuTnl)**



Наблюдение – 10 лет

Риск смертности от всех причин при повышении hscTnT (нг/л), связанном с ОКС Б ST (А) и не связанном с ОКС (Б)

n=1530

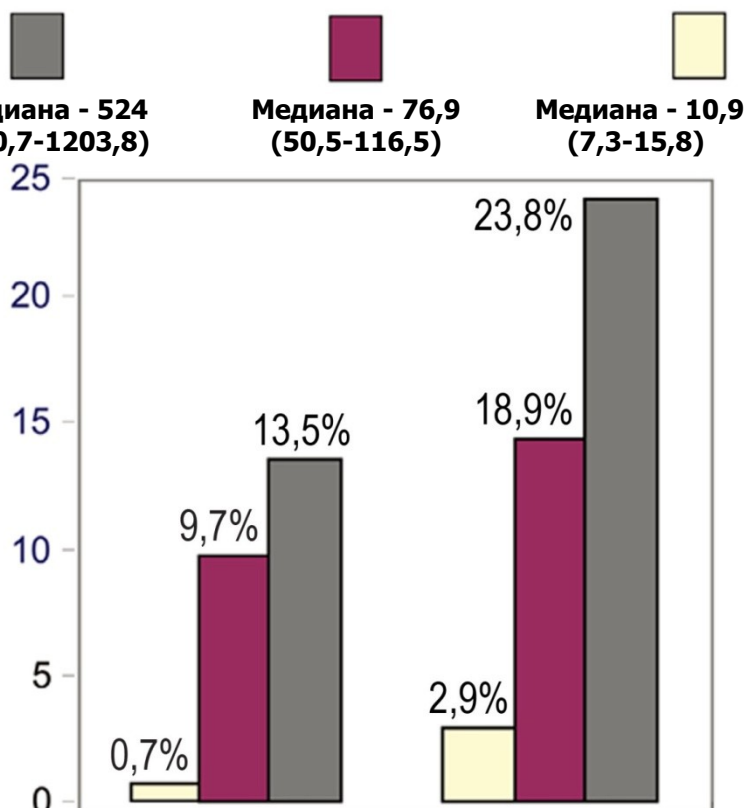
Количество
пациентов

Медиана - 524
(300,7-1203,8)

Медиана - 76,9
(50,5-116,5)

Медиана - 10,9
(7,3-15,8)

Наблюдение
3 года



А

Б

Кроме раннего выявления большего количества пациентов с ИМБСТ, высокочувствительные тесты выявляют еще большее количество лиц с неишемическими структурными повреждениями миокарда, имеющими риск летальности в два раза превышающий таковой у лиц с ишемическими повышенными высокочувствительными тропонинами

Как отличить ишемическое повышение тропонина от не ишемического

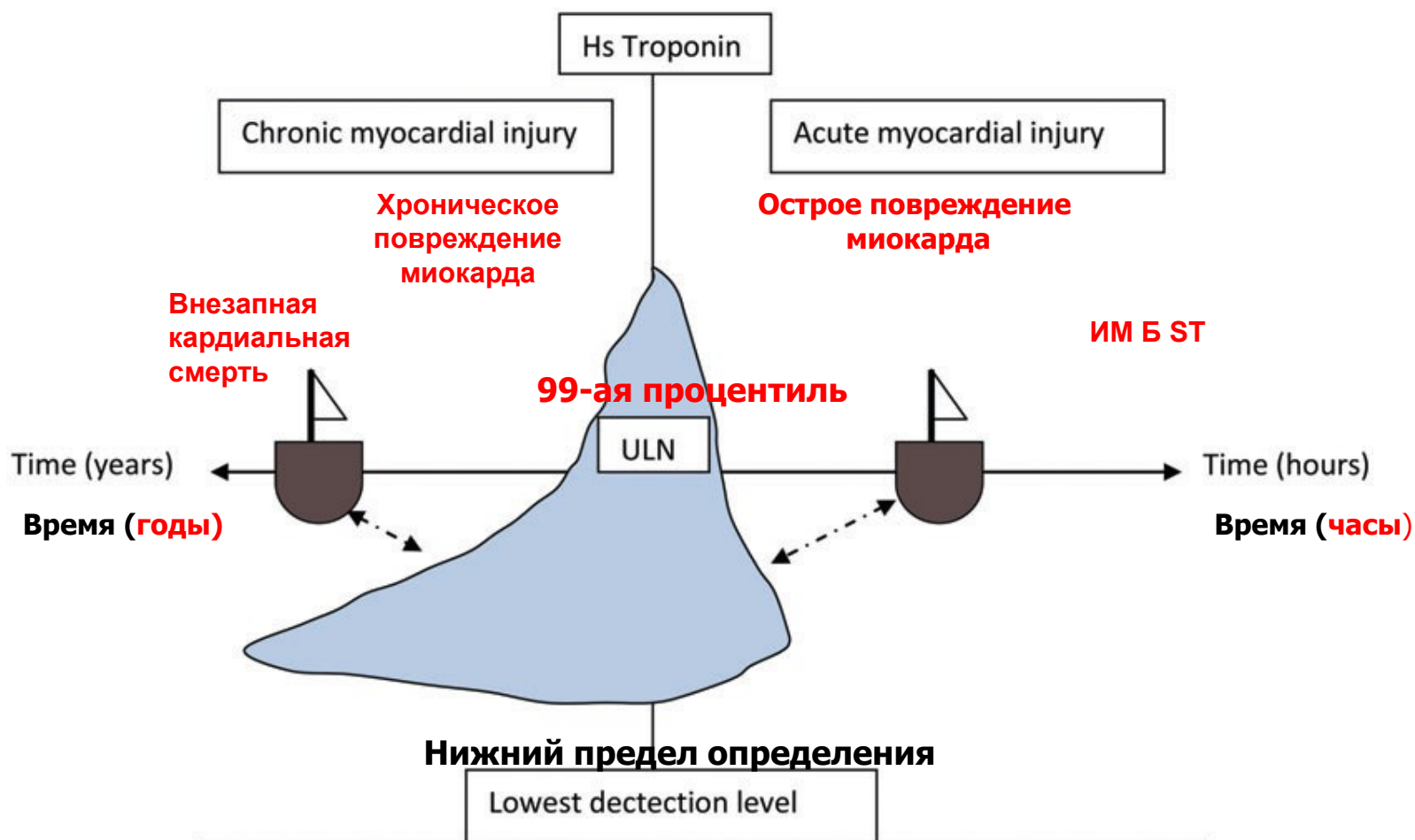
Если повышенный при первом измерении уровень hs-cTn вызван:

- стабильными заболеваниями коронарных артерий;
- хронической сердечной недостаточностью;
- нестабильной стенокардией и др. причинами;

то при серийных измерениях уровни hs-cTn повышаться **не** должны

Повышение уровня hs-cTn (выше 99-ой процентиля) при серийных измерениях четко указывает на активное миокардиальное повреждение с некрозом.

Не ишемическое и ишемическое повышение высокочувствительных тропонинов: клиническое значение



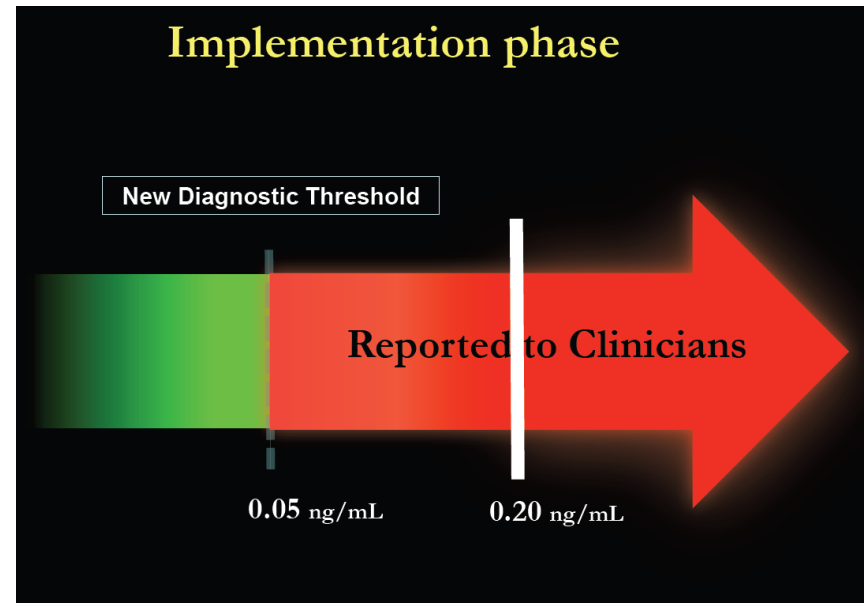
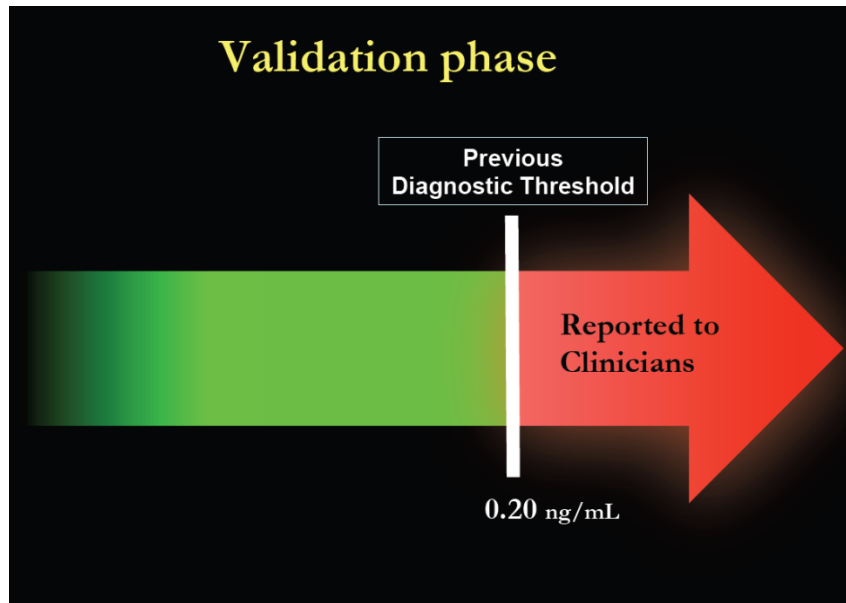
Claeys MJ. High-sensitivity troponin: does it predict the shape of the iceberg underneath the surface?
Eur Heart J. 2014 May 19



К ЧЕМУ ПРИВЕДЕТ СНИЖЕНИЕ ПОГРАНИЧНОГО УРОВНЯ cTnI ?

cTnI cut off – 0,2 нг/мл

hs-cTnI cut off – 0,05 нг/мл



Mills NL et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. JAMA. 2011;305(12):1210-6.

ЧЕМ НИЖЕ ПОГРАНИЧНЫЙ УРОВЕНЬ hs-cTn, ТЕМ ВЫШЕ ВЫЖИВАЕМОСТЬ



Фаза исследования (Validation phase)

1038 пациентов

Поступили с ОКС

cTnT cut off – 0,2 нг/мл

в течение 1 года

повторные ИМ или смерть

- у 7%, cTnT < 0,05
- у 39% - cTnT 0,05 – 0,19
- у 24% cTnT > 0,20.

Фаза выполнения (Implementation phase)

1054 пациентов

Поступили с ОКС

hs-cTnT cut off – 0,05 нг/л

в течение 1 года

повторные ИМ или смерть:

- у 5 % с hs cTnT < 0,05
- у 21% с hs cTnT 0,05 – 0,19
- у 24% с hs cTnT > 0,20

Mills NL et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. JAMA. 2011;305(12):1210-6.

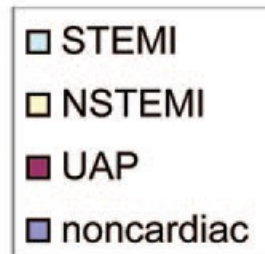
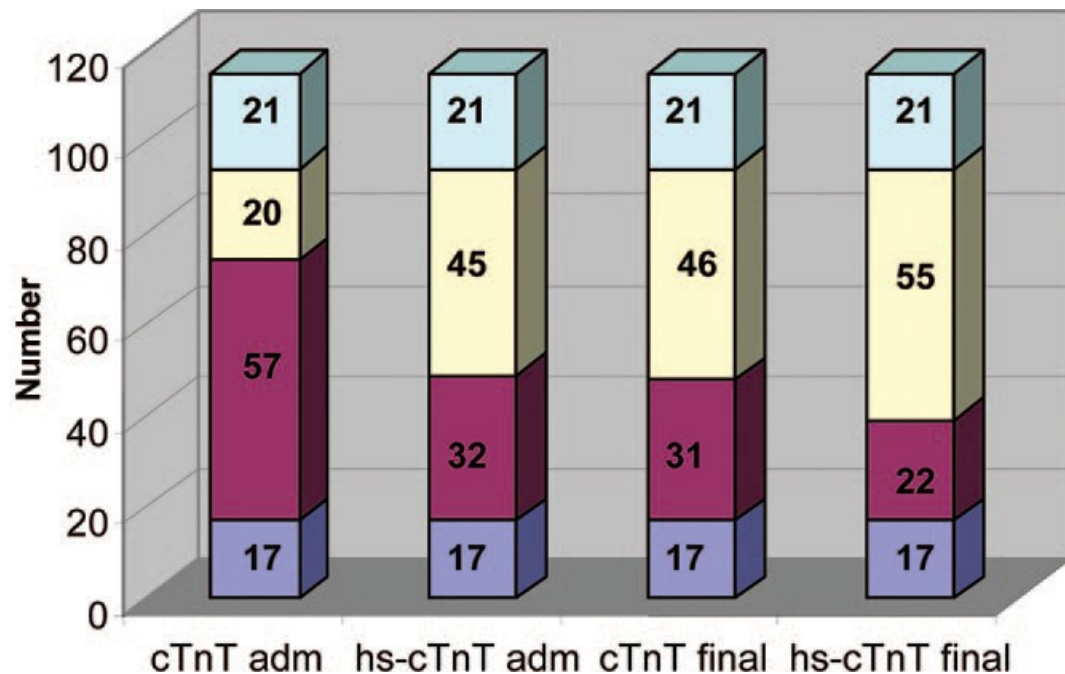


29% increase
in diagnosis of MI

**Снижение пограничного уровня cTnI в 4 раза
повысило количество выявленных ИМ на 29% и
привело к снижению количества повторных ИМ в 2,6
раза и смертности в 1,9 раза (наблюдение – 1 год)**

Mills NL et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. JAMA. 2011;305(12):1210-6.

Реклассификация пациентов, поступивших с ОКС, с помощью cTnT и hs-cTnT



ИМ ST

ИМ Б ST

Нестаб.стенокардия

Не кардио

При поступлении Через 6 – 24 ч

hs c-TnT: 99-ая процентиль - 14,0 нг/л

cTnT – пограничный уровень – 30,0 нг/л

Giannitsis A et al. Analytical Validation of a High-Sensitivity Cardiac Troponin T Assay. Clinical Chemistry 56:2 254–261 (2010)

нг/мл

10,0 ОИМ

1,0 ИМ

0,1 ОКС

0,05 микро ИМ,
ранний ОИМ,
миокардит, легочная эмболия,
застойная сердечная
недостаточность,
гипертонический криз,
стабильное заболевание
коронарных артерий

0,014/ 0,020
пограничный уровень

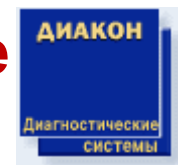
0,01 стабильная стенокардия,
сердечная недостаточность

0,002- 0,007 норма

0,001 нижний предел определе

**Шкала диагностических значений
высокочувствительных тропонинов
вместо пограничного уровня
тропонина, характерного для ИМ**

Когда следует назначать высокочувствительное измерение тропонина



- Поскольку повышенный тропонин не является строго специфическим для ИМ, его измерение следует проводить только при наличии клинических указаний на подозреваемый ИМ;
- **Наивысший приоритет имеет назначение hs измерения для диагностики ИМ при симптомах, указывающих на ишемию и при недиагностической картине ЭКГ;**
- Тропонин рекомендуется измерять для диагностики ИМ у пациентов с ХПН, *имеющих симптомы ИМ* (независимо от тяжести ренальных нарушений);
- При отсутствии специальных мероприятий, рекомендуемых при неишемическом повышении тропонинов, **рутинное измерение тропонинов в неишемических клинических условиях не рекомендуется**
- **за исключением:**
 - измерения тропонинов для прогнозирования состояния пациентов с ХБП
 - измерения тропонинов у пациентов, находящихся на химиотерапии и уже имеющих повреждения миокарда, вызванные фармпрепаратами

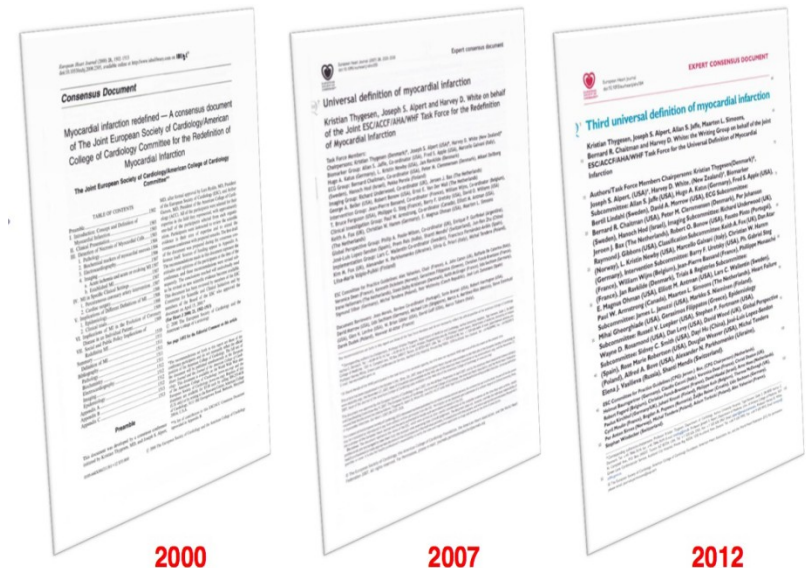
Любое повышение уровней тропонинов связано с прогнозом неблагоприятных исходов вне зависимости от их причины.

**Разработка высокочувствительного метода
измерения концентрации кардиальных
тропонинов – главная причина появления
Третьего Всеобщего Определения Инфаркта Миокарда
(24 августа 2012 года)**



**American College of
Cardiology
American Heart
Association
European Society of
Cardiology
and World Heart
Federation**

**Universal Definition of Myocardial Infarction
Consensus Documents**





ИМ тип 1 (спонтанный). Ишемический мионекроз после разрыва бляшки (ОКС)

ИМ тип 2. Ишемический мионекроз, не связанный с ОКС
Нарушение баланса потребности/снабжения O₂, коронарный спазм, эмболия, гипо/гипертензия, анемия, аритмия

ИМ тип 3. Внезапная кардиальная смерть до обнаружения повышения кардиомаркеров

ИМ тип 4. Связанный с ЧКВ, тромбозом и рестенозом стента

ИМ тип 5. Связанный с АКШ

Newby LK et al. J Am Coll Cardiol. 2012 Dec 11;60(23):2427-63

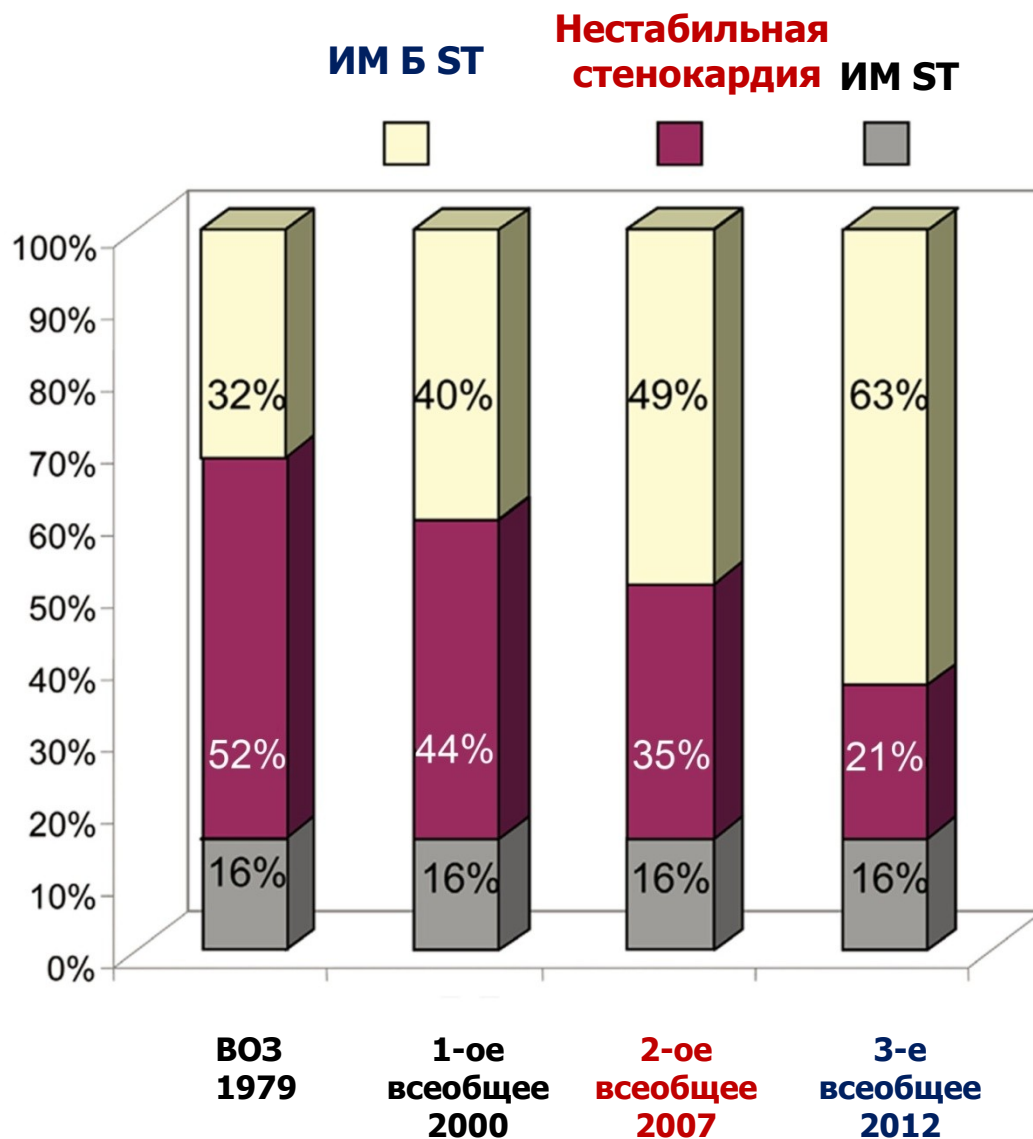
Основные положения третьего универсального определения ИМ

- Предпочтительными лабораторными маркерами для диагностики ИМ являются сТnТ и сТnI, которые имеют высокую тканевую специфичность и клиническую чувствительность
- Повышение и/или снижение концентрации сТn существенно для диагностики ОИМ
- Повышенная концентрация сТn определяется как величина, превышающая значение 99-ой процентиля нормальной референтной популяции **(верхний референтный уровень)**

Основные положения третьего универсального определения ИМ

- Демонстрация динамики концентрации сТп необходима для дискриминации острых от хронических повышений концентрации сТп, связанных со структурными заболеваниями сердца (structural heart disease)
- В случаях, когда измерение сТп недоступно, лучшей альтернативой является измерение КК-МБ (по массе)
- Измерение других кардиомаркеров (миоглобин, активность общей КК, активность КК-МБ, АСТ, ЛДГ и др.) больше не требуется

Доля инфарктов миокарда, выявляемых согласно различным международным определениям



Выводы

Высокочувствительные тропонины:

- Присутствуют у здоровых лиц
- Предикторы неблагоприятных кардиальных событий в общей популяции
- С высокой клинической чувствительностью диагностируют ОИМ в течение 2 ч с момента проявления ишемических симптомов
- Выявляют большее количество ИМ, особенно ИМБСТ, чем стандартные тропониновые тесты
- При серийном измерении в течение первых 2 – 3 ч исключают ИМ со 100%-ным отрицательным предиктивным значением
- Выявляют большое количество пациентов с неишемическими структурными повреждениями миокарда, имеющими высокий риск внезапной кардиальной смерти

**Клинические рекомендации
по высокочувствительному измерению кардиального тропонина,
утверждённые Федерацией Лабораторной Медицины и
профильной комиссией, утвержденные МЗ РФ и опубликованные
в ФЭМБ.**

Ссылка на страницу на сайте

ФЛМ: http://www.fedlab.ru/minzdrav/prof_com/klinicheskie-rekomendatsii-profilnoy-komissii/klinicheskie-rekomendatsii-predstavlennye-v-profilnuyu-komissiyu.php

01122013/1. Высокочувствительное измерение и интерпретация
уровней кардиальных тропонинов. 01 декабря 2013 года.
Впервые. Протокол утверждения в ФЛМ.
Расположение в Федеральной электронной медицинской библиотеке:

Основное заглавие: Высокочувствительное измерение и
интерпретация уровней кардиальных тропонинов

Сведения, относящ. к заглавию: клинические рекомендации

Сведения, относящ. к заглавию: Тип клинических рекомендаций:
Правила проведения клинических лабораторных исследований

Ответственность: Ассоциация специалистов и организаций
лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины»

Последующие сведения об ответственности: [разработчик В. В.
Вельков]

Основное заглавие серии: Национальные клинические
рекомендации

Библиография: Библиогр. в тексте

Рубрика MeSH: ТРОПОНИН Т - анализ

Рубрика MeSH: ТРОПОНИН Т - выделение и очистка

RUGASNTI: 76.29.30

RUGASNTI: 76.35.33

RUGASNTI: 76.01.33

Язык текста: rus

ДИАКОН

**Спасибо
за внимание!**



142290, Пушкино, МО, Грузовая 1 а
Тел.: (495) 980-63-39
Тел\факс: (495) 980-66-79

www.diakonlab.ru

117452, Москва, Внутренний проезд, д. 8, стр.9
Тел.: (499) 788-78-10, 788-78-11
Тел./факс: (499) 788-78-12