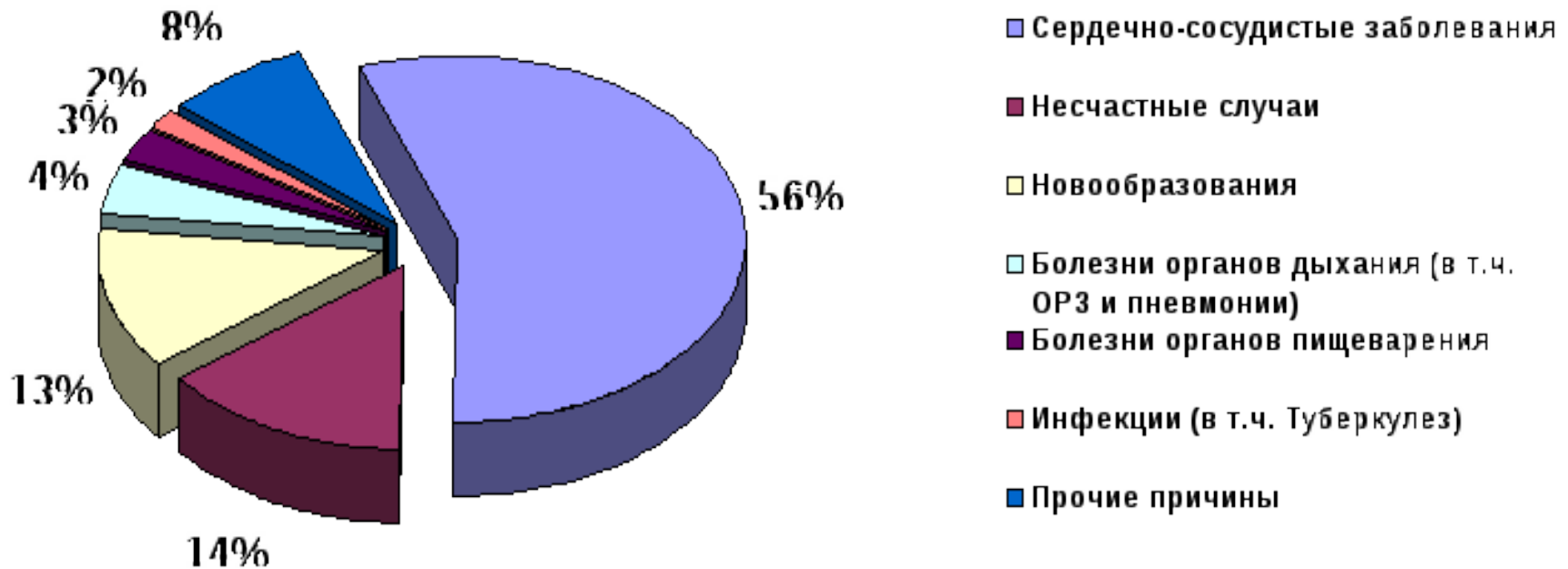


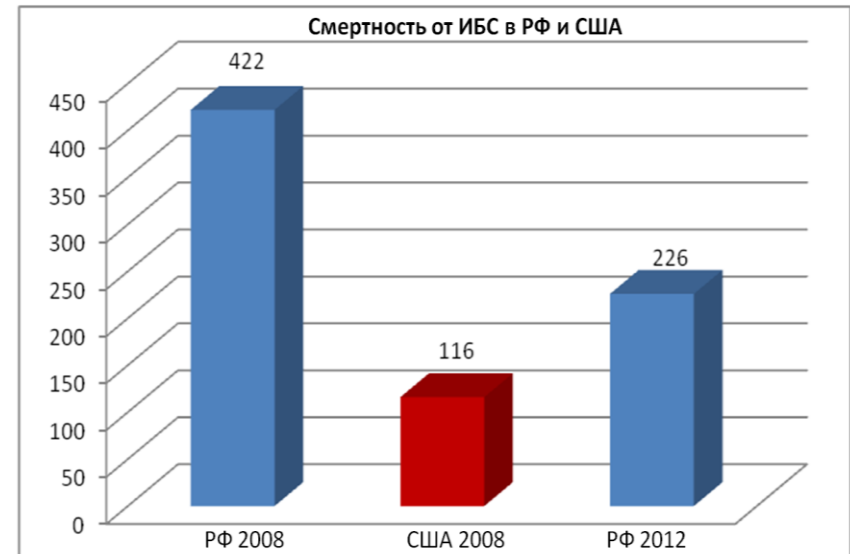


**Высокочувствительные тропонины:
новый этап в кардиологии**
Резникова О.И., ЗАО «ДИАКОН», 2015

- В РФ 56% смертей обусловлены сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ)
- Первая причина смерти пациентов трудоспособного возраста - ИБС, инсульты и ИМ.

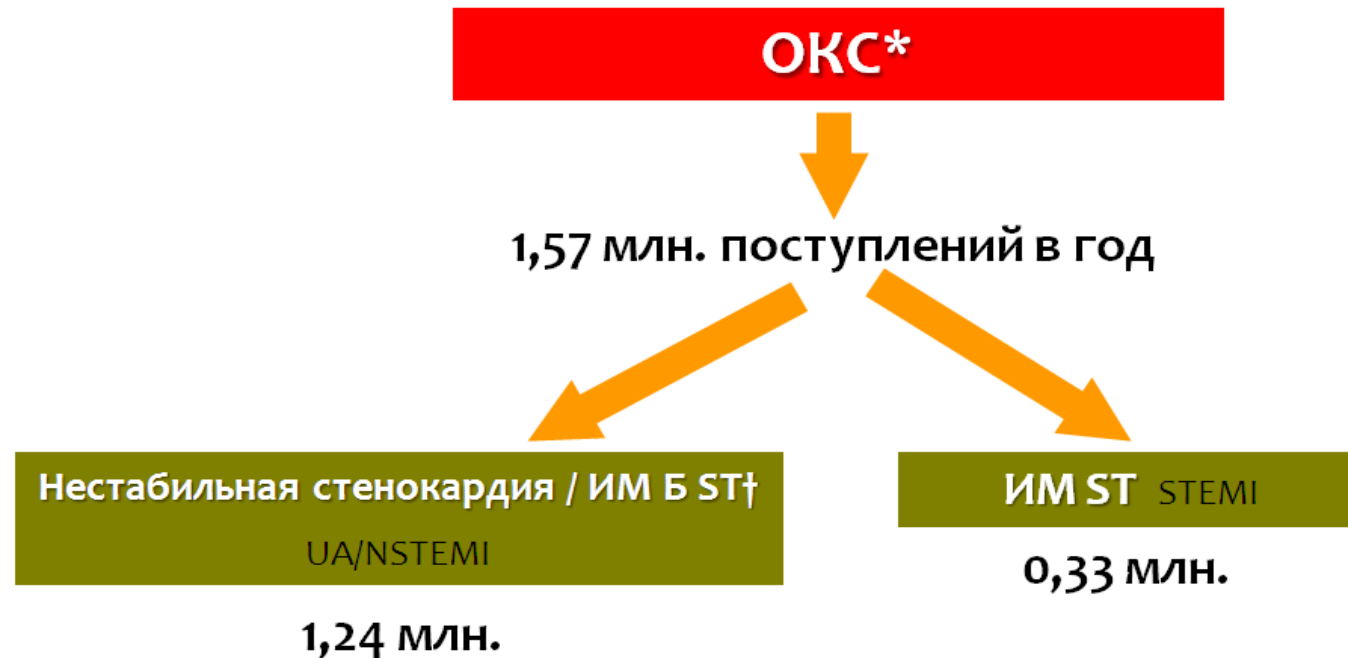


- В 2013 году в РФ от ССЗ умерло 1 001 799 человек. Смертность от ССЗ – 750 чел./100 000, что выше среднеевропейского показателя в 2 раза, а в сравнении с отдельными странами мира – в 3,5 раза.
- Государственная программа «Развитие здравоохранения» – снизить до 2020 г. смертность от болезней системы на 20% (до 622 чел./100 000)



- Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2012 году. 2013. Статистический справочник. Минздрав РФ, М., 2013
 - AHA Statistical Update Heart Disease and Stroke Statistics-2013. Circulation, 2013.

80% случаев ОКС требуют дополнительной диагностики.
Из них - 46% случаев ИМ Б ST и 54% - нестаб. стенокардии.



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

*Первичный и вторичный диагнозы.

† около 0.57 миллионов случаев ИМ Б ST и 0.67 миллионов ИС.

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 сTn теста –
тем более ранние стадии развития ИМ он выявляет.**

**Чем ниже чувствительность сTn теста,
тем более обширные ИМ он выявляет.**

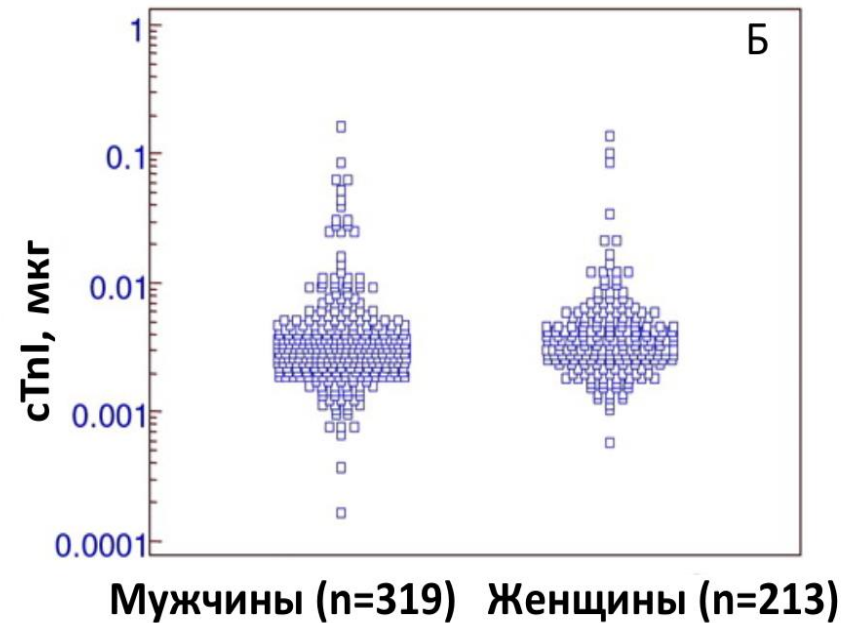
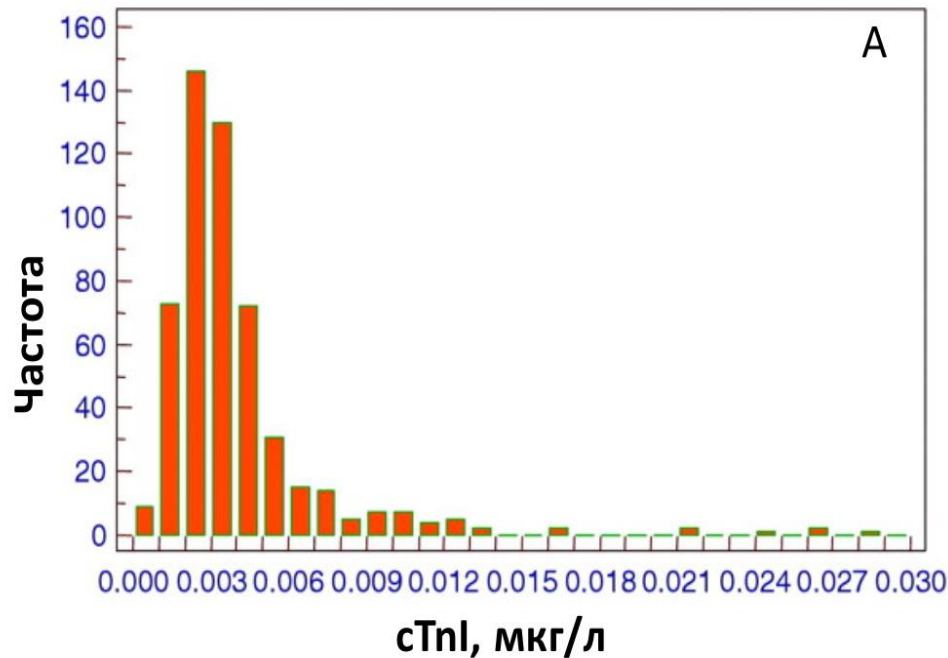
**Чем выше чувствительность тропониновых тестов –
тем больше спасенных жизней**

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

Аналитические критерии высокочувствительных тестов на тропонины

- Чувствительность теста должна позволять определение концентрации аналита ниже значения, соответствующего 99-ой перцентили здоровой популяции.
- 99 перцентиль – это уровень аналита, при котором 99 из 100 лиц здоровой популяции будут иметь отрицательный результат тестирования и только 1 из 100 – ложно положительный.
- Это значение называется *верхним референтным уровнем*
- Коэффициент вариации (CV) на этом уровне должен быть ниже 10%.
- Высокая точность теста позволяет определять начальное повышение концентрации сТп в течение первых 2-3 часов после начала приступа.

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

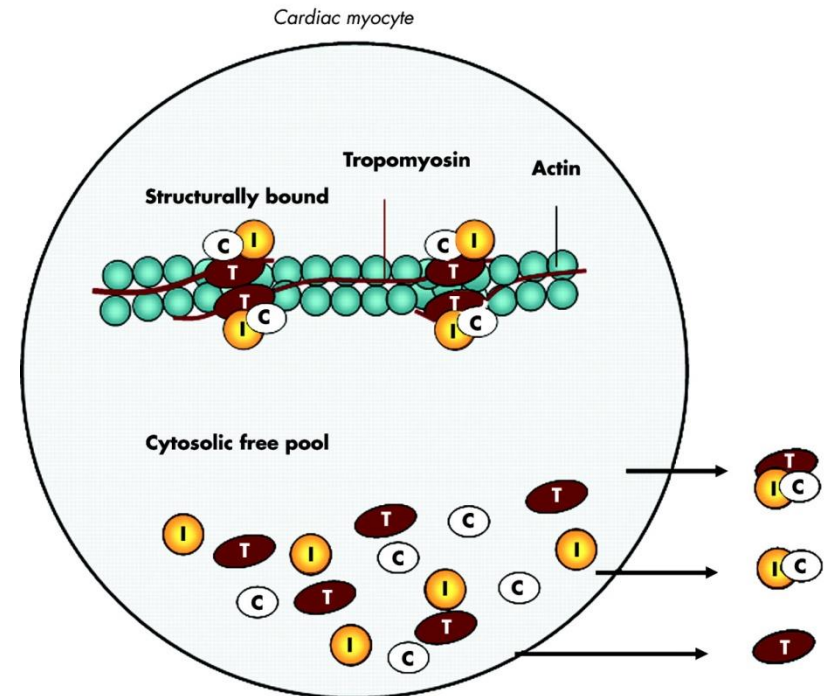
- Маломасштабный некроз миоцитов
- Апоптоз
- Нормальный метаболизм миоцитов.
- Высвобождение из миоцитов продуктов протеолитической деградации тропонинов
- Повышенная проницаемость клеточных стенок
- Образование и высвобождение мембранных везикул.

В миоцитах: 2 пула

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

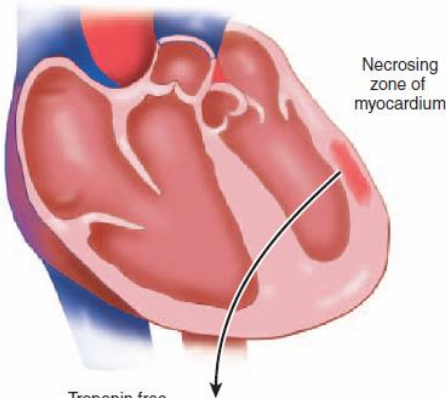
Именно цитозольный пул выходит в кровотоки при раннем развитии ИМ.

Высококчувствительные тесты фиксируют ранний выход **цитозольных тропонинов** в кровотоки и отражают динамику этого процесса.

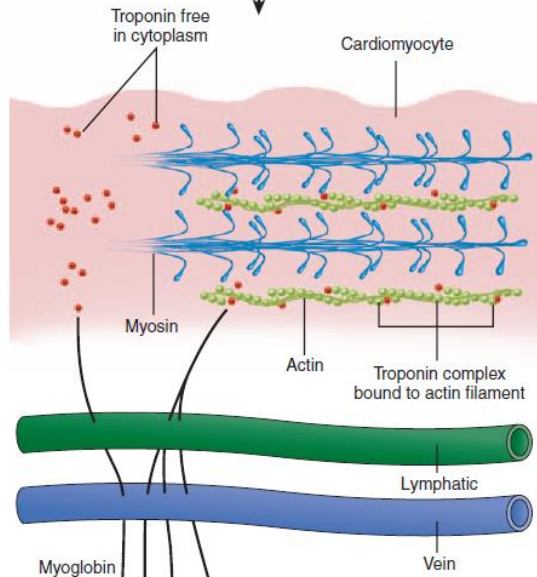


Тропонины в циркуляции

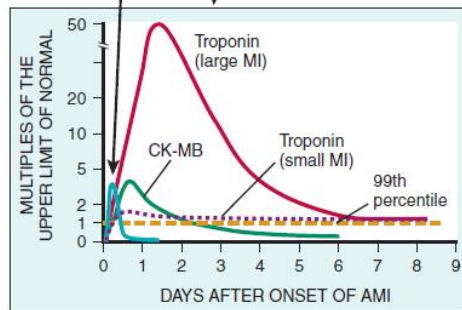
A



B



C



После выхода из миокарда тропонины циркулируют как:

- Свободные cTnT и cTnI

Комплексы:

- бинарный - cTnI-cTnC,
- тройной - cTnI-cTnC-cTnT.

Фрагменты cTn:

- продукты протеолитической деградации cTn,
- фосфорилированные и окисленные производные свободных 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 – разные нормальные и диагностические уровни

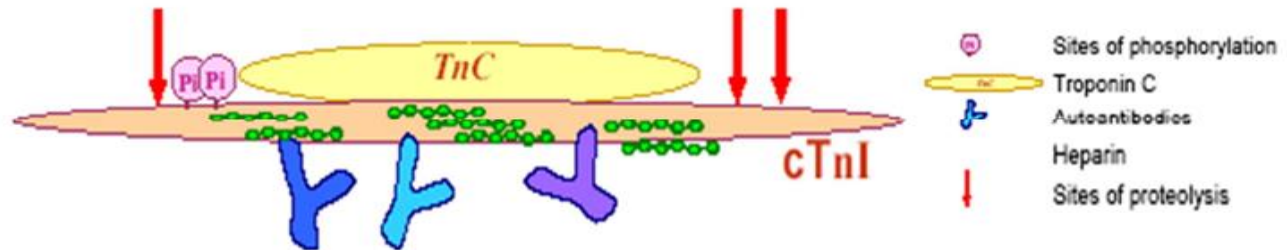


Figure 1. Factors influencing cTnI measurements.

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».

Возможна ли международная стандартизация высококчувствительных тропониновых тестов?



«Отнеситесь к этому просто: стандартизация кардиального тропонина I сложна»

Рабочая группа Международной Федерации Клинической химии (IFCC)
по стандартизации кардиального тропонина .

Christenson RH et al. On behalf of the IFCC Point: Put Simply, Standardization of Cardiac Troponin I Is Complicated. Working Group on Standardization of Troponin I. Clin Chem. 2012; 58(1):165-168.

«Стандартизация определения кардиального тропонина I: при моей жизни этого не случится»

Apple FS. Standardization of Cardiac Troponin I Assays Will Not Occur in My Lifetime. Clin Chem, 2012,58:1 169–17

Типы тропониновых тестов

Is - low sensitive – низкочувствительные, диагностируют только обширные ИМ, нижний предел определения НПО ~ 500 нг/л (0,5 нг/мл)

ms - medium sensitivity – умеренно чувствительные, НПО выше 99-ой百分или

hs - high sensitive – высокочувствительные, НПО ниже 99-ой百分или - 2- 40 нг/л;

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

Тест	НПО, нг/л	99-ая百分иль,	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

В случае высокочувствительных тестов:

- 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

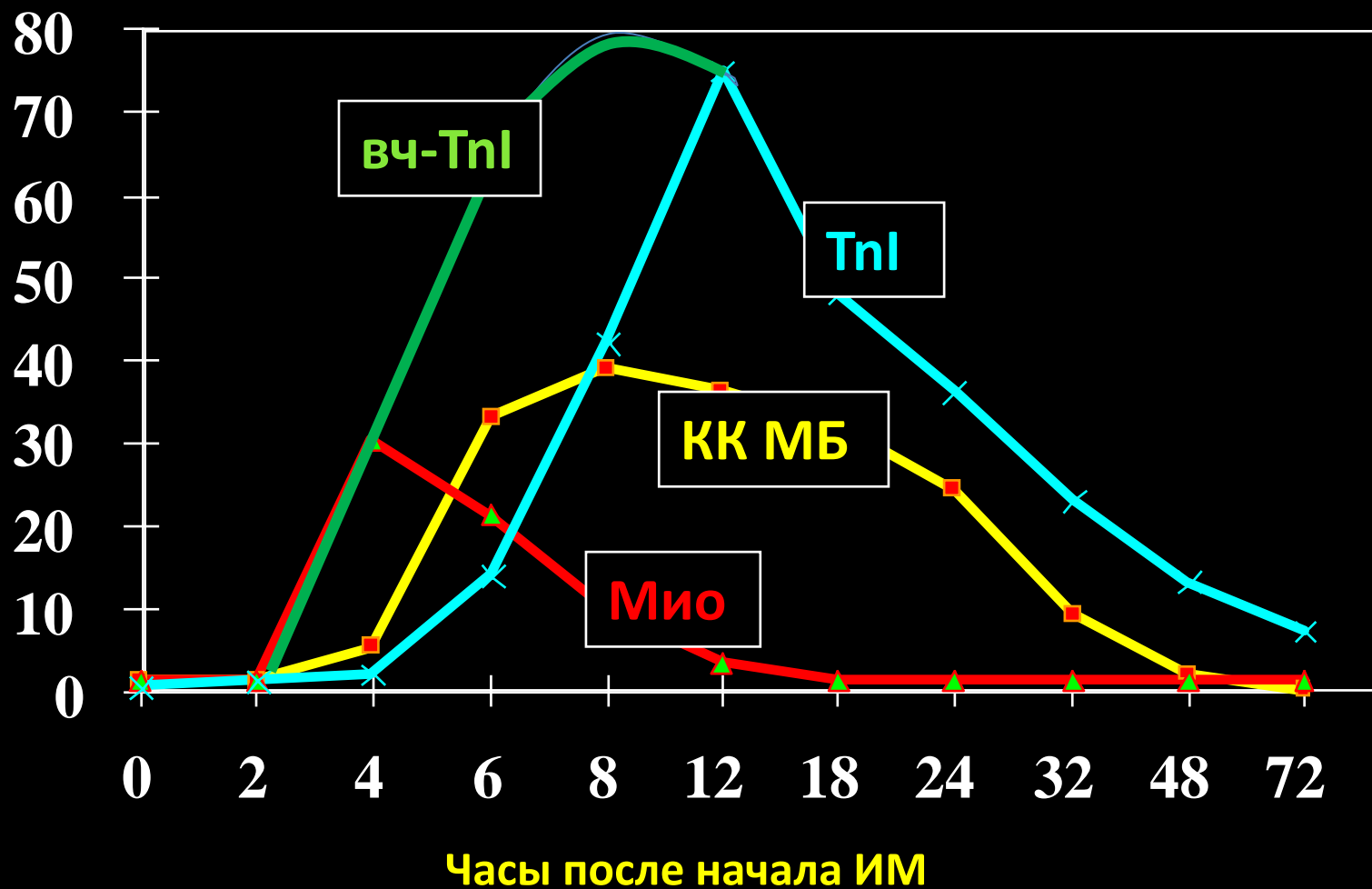
**Клиническая ценность
измерения
высокочувствительных
тропонинов**

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

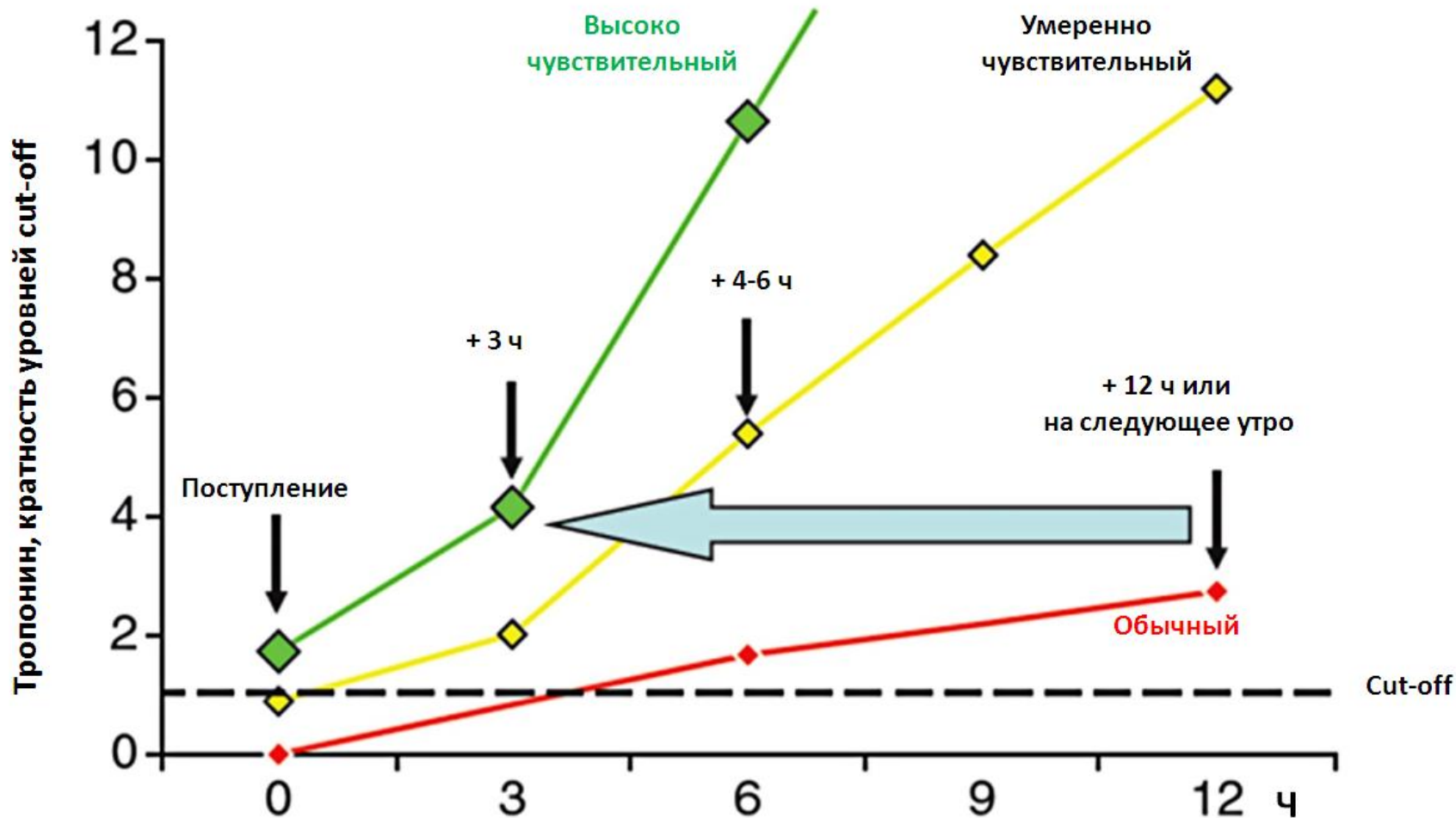
- **Ишемическое повышение**
вч-сТп связано с острым коронарным событием и происходит в течение нескольких часов после поступления пациента с признаками ОКС
- **Неишемическое повышение**
характеризуется хронически повышенным вч-сТп и связано со структурными повреждениями миокарда

- У пациентов с симптомами ОКС высокочувствительные тесты (по сравнению со «стандартными» сТп):
- 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



Серийные измерения вч-сТн следует проводить вне зависимости от того, какими были его исходные уровни > или < 99-ой процентиля

Thygesen K et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. Eur Heart J 2012;

- Нормальный уровень вч-сТп при поступлении с признаками ОКС диагностического значения не имеет и **не должен использоваться как единственный параметр для исключения ОИМ.**
- Примерно у 30% пациентов, поступающих с ОКС и имеющих преимущественно нестабильную стенокардию, могут быть нормальные уровни вч-сТп.
- При поступлении с подозрением на ОКС серийные измерения вч-сТп должны проводиться и при нормальных результатах первого измерения.

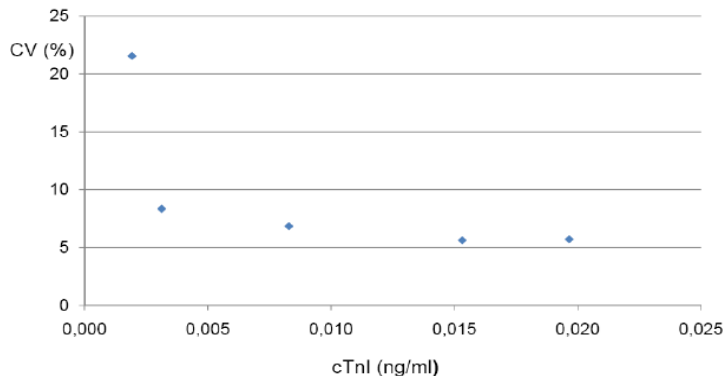
Иммунохемилюминесцентный экспресс-анализатор Pathfast (LSI, Япония)



**Точный количественный анализ
за 15 минут
в цельной крови и плазме
до 8 параметров**

- **вч-TnI** – 1,0- 50 000 нг/л, CV< 10%,
99-ая процентиль – 20 нг/л
- вч-СРБ, ККМБ, Миоглобин, NT-proBNP,
- Д-димер
- Пресепсин – новый маркер сепсиса
- ХГЧ

Imprecision Profile of PATHFAST cTnI according to NCCLS
at 0.001925, 0.003130, 0.008288, 0.015315 and 0.019656 ng/ml
(mean values of 21 serial determinations)



При 2 нг/л CV <10% – отличное значение!

Один анализ – один картридж

Одновременное измерение – от 1 до 6 картриджей

Алгоритм диагностики ИМ вч-Тропонин I PATHFAST

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



Диагностика ИМ с помощью высокочувствительных тропонинов:

Различная **динамика** (в %)

в зависимости от различных
исходных уровней вч-сТn,

но не конкретный уровень отсечения (cut-off)

В здоровой популяции ~2% лиц имеют уровень сТп выше 99-ой процентиля

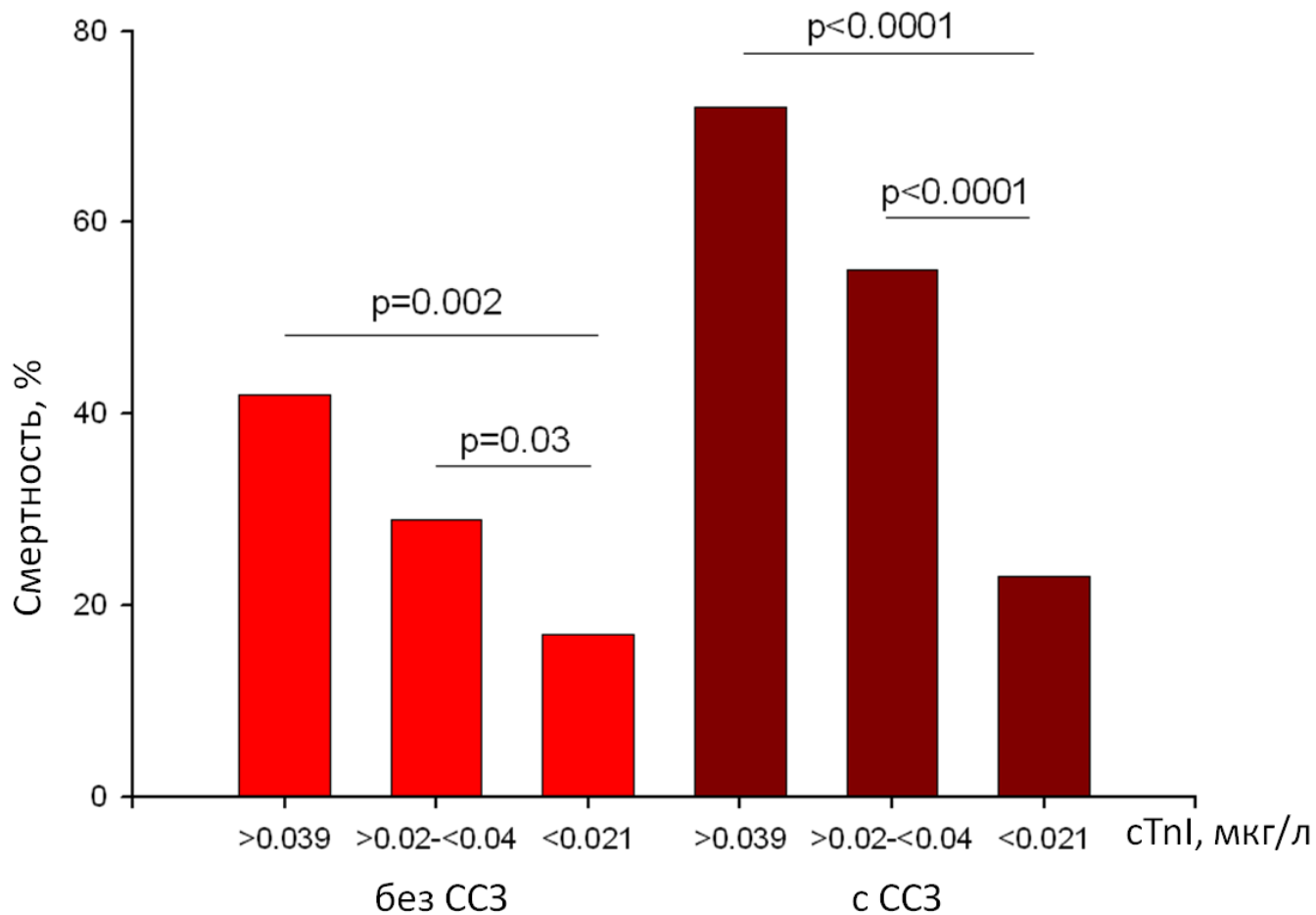
Такие лица обычно имеют :

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

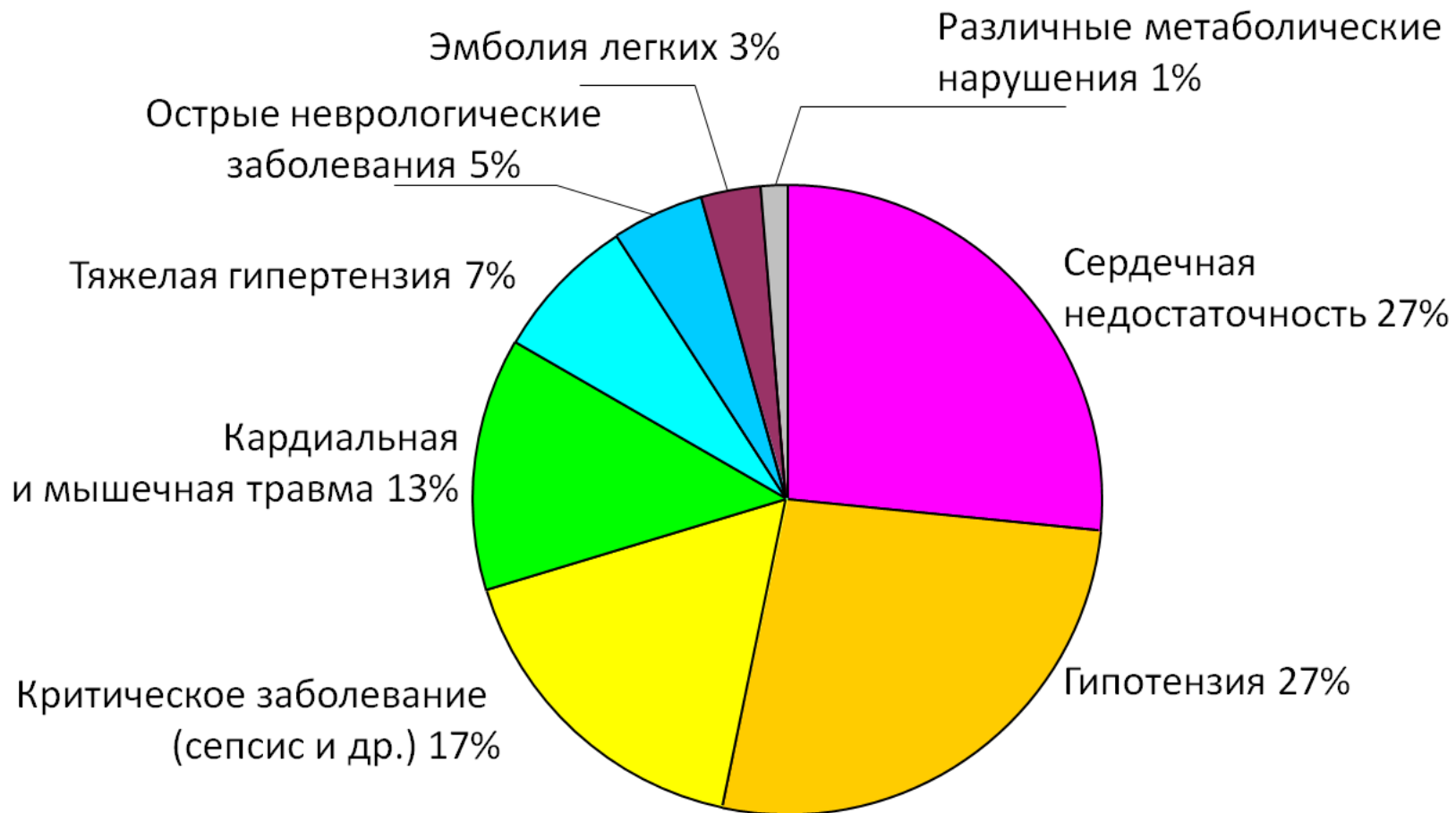
В общей популяции не ишемически повышенные сТп выявляют лиц с повышенным риском *структурных* заболеваний миокарда.

вч-сТп – предиктор смертности в здоровой популяции

Смертность у 70-летних мужчин с/без ССЗ
В зависимости от уровня вч-сТп (АссуТпI)



Причины повышения вч-тропонинов, не связанные с мионекрозом



Как отличить ишемическое повышение тропонина от неишемического?

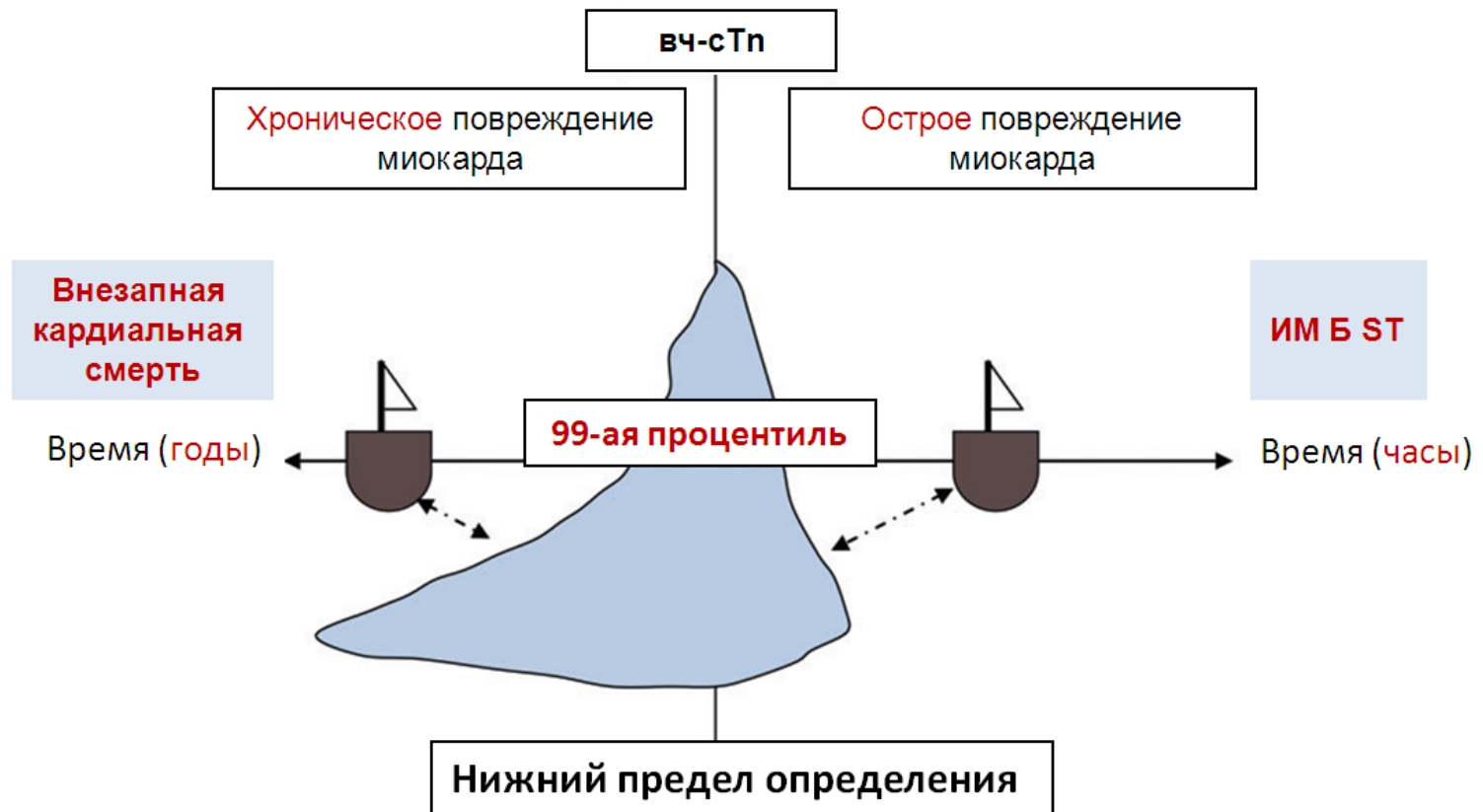
Если повышенный при первом измерении уровень вч-сТп вызван:

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

то при серийных измерениях уровни вч-сТп повышаться **не** должны.

Повышение уровня вч-сТп (в диапазоне выше 99-ой процентиля) при **серийных** измерениях **четко указывает** на активное миокардиальное повреждение с некрозом.

Неишемическое и ишемическое повышение вЧ-сТн клиническое значение

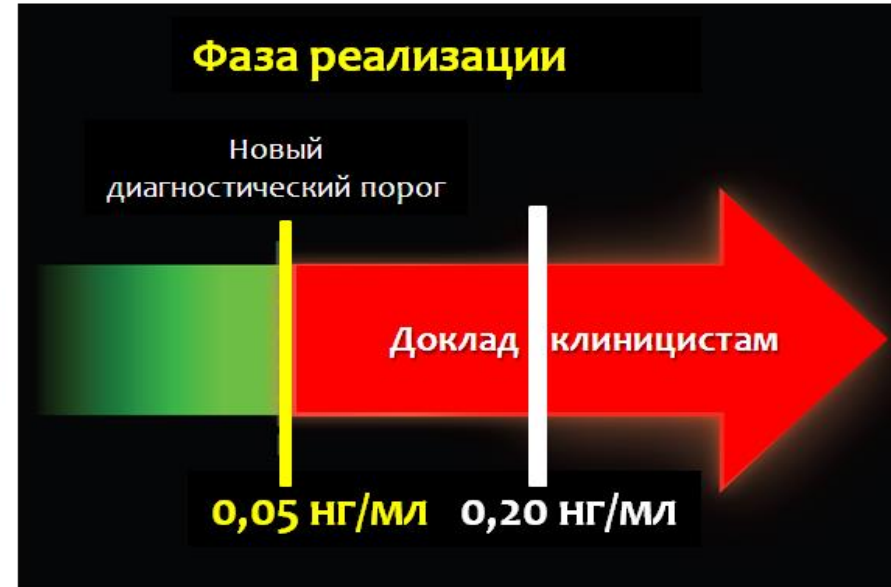


К чему приведет снижение пограничного уровня сТnI?

cTnI cut off – 0,2 нг/мл

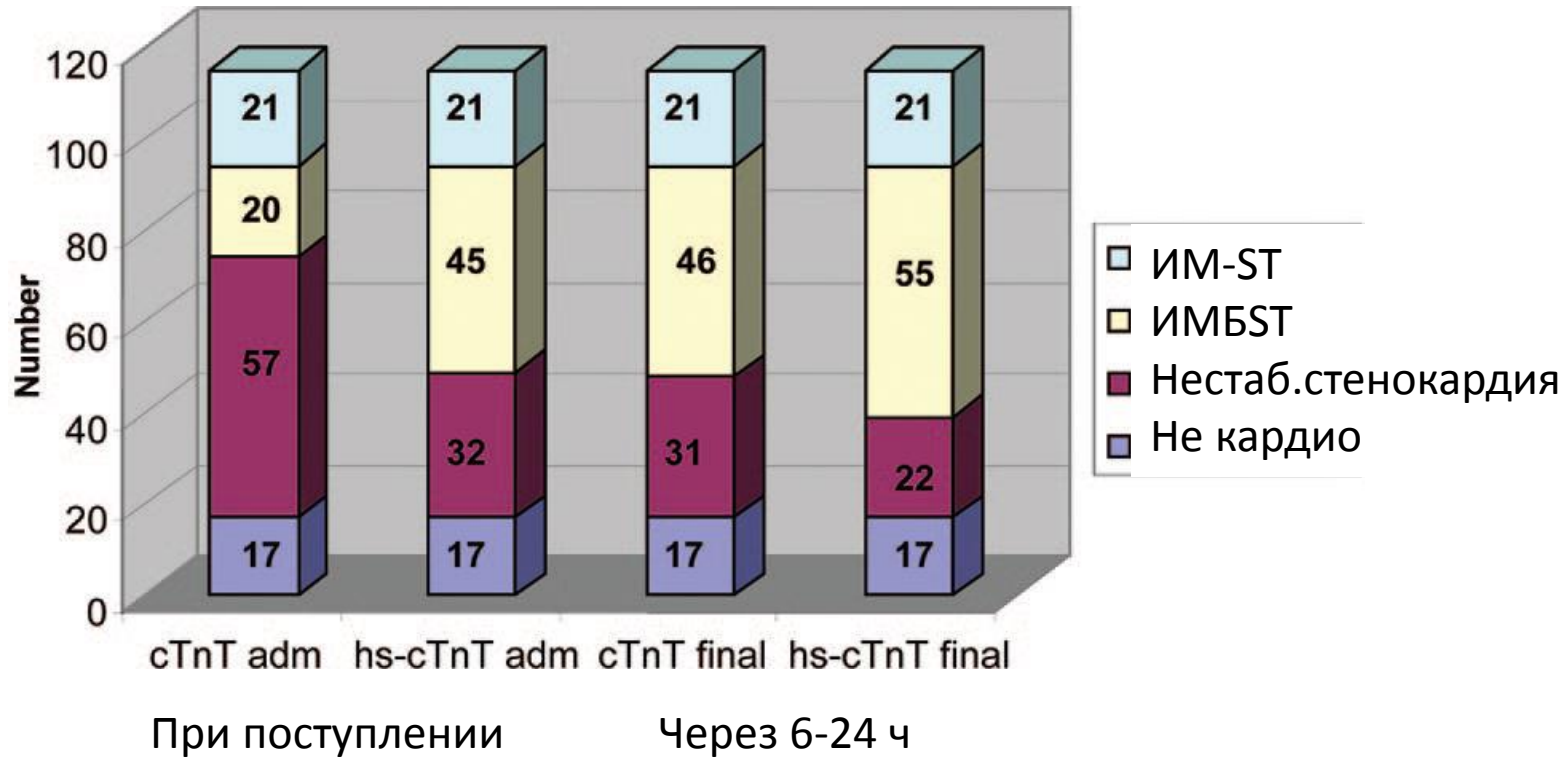


hs-cTnI cut off – 0,05 нг/мл



Снижение пограничного уровня сТnI 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).

Реклассификация пациентов, поступивших с ОКС, с помощью сТnТ и вч-сТnТ



вч-сТnТ, 99-ая процентиль – 14,0 нг/л
сТnТ, пограничный уровень – 30,0 нг/л

**Разработка высокочувствительного метода
измерения концентрации кардиальных тропонинов –
главная причина появления**

**Третьего Всеобщего Определения Инфаркта
Миокарда**

(24 августа 2012 года)

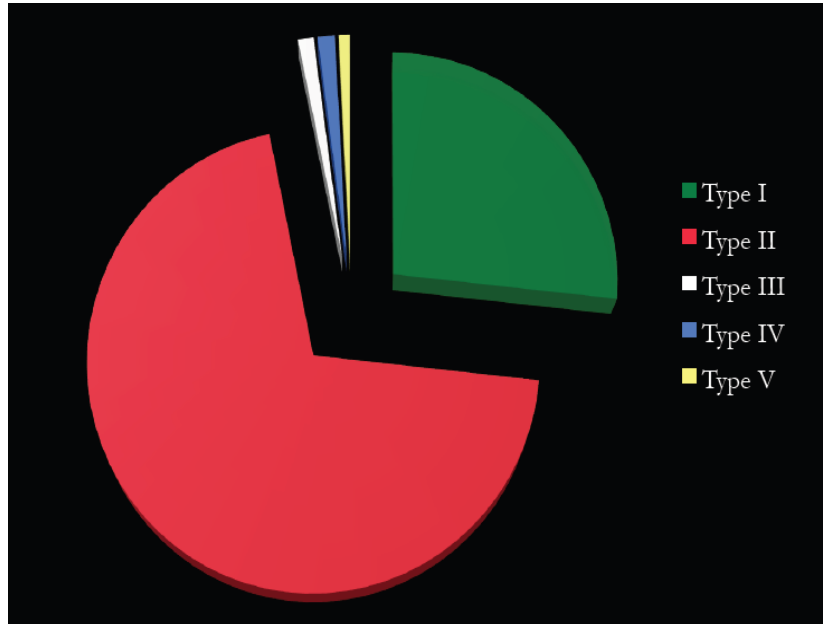
American College of Cardiology

American Heart Association

European Society of Cardiology

and World Heart Federation

Классификация ИМ согласно Третьему универсальному определению



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.

Тип 1. Спонтанный ИМ.

Ишемический мионекроз после разрыва бляшки (ОКС)

Тип 2. Ишемический мионекроз, не связанный с ОКС.

Нарушение баланса потребности/снабжения O₂, коронарный спазм, эмболия, гипо/гипертензия, анемия, аритмия

Тип 3. Внезапная кардиальная смерть до обнаружения повышения кардиомаркеров.

Тип 4а. ИМ, связанный с ЧКВ.

Тип 4б. ИМ, связанный с тромбозом стента, документированным ангиографией или аутопсией.

Тип 4с. ИМ, связанный с рестенозом после ЧКВ.

Тип 5. ИМ, связанный с АКШ.

Основные положения третьего универсального определения ИМ

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

Основные положения третьего универсального определения ИМ

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

- Присутствуют у здоровых лиц.
- Являются предикторами 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

«...все эти годы меня мучил вопрос, почему сердечные тропонины в моей работе <кандидатская диссертация> имели такую низкую чувствительность и специфичность в диагностике ОИМ...

Я поработала в архивах нескольких стационаров Москвы и посмотрела, как ориентируются кардиологи в данном вопросе. Оказалось, что плохо: например, больницы закупают несколько реактивов с CV>10% и при получении значений теста в районе 99-го перцентиля ВГН вместо того, чтобы сделать повторный тест с тем же реактивом, перепроверяют результат с помощью другого реактива.

...в перспективе вч-тропонины должны стать маркером риска ССЗ во всех широкомасштабных кардиологических исследованиях и показателем эффективности любой кардиотропной терапии...

P.S. Кардиологи и кардиохирурги... о тропонинах отзываются плохо, так как положительный тест чаще всего создает всем им одни лишь проблемы. От вч-тестов проблем <будет> еще больше. Но все архивные истории, которые я подняла в стационарах (посвященные спорным случаям с летальным исходом, их около 300) говорят о том, что если с умом подходить к вопросу, то тропонины - это здорово».

Крикунова Ольга Витальевна, к.м.н., ассистент Кафедры клинической функциональной диагностики МГМСУ им. А.И.Евдокимова

ДИАКОН

Мы работаем
для того,
чтобы вы
приняли
правильное
решение

www.diakonlab.ru



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