



**Новые возможности для ранней диагностики
периоперационных осложнений:
ИМ, ОПП, сепсис**

Вельков В.В., ЗАО «ДИАКОН», 2015

Биомаркеры периоперационных осложнений

Инфаркт миокарда

- hscTn – высокочувствительный тропонин
- NTproBNP

Острое повреждение почек

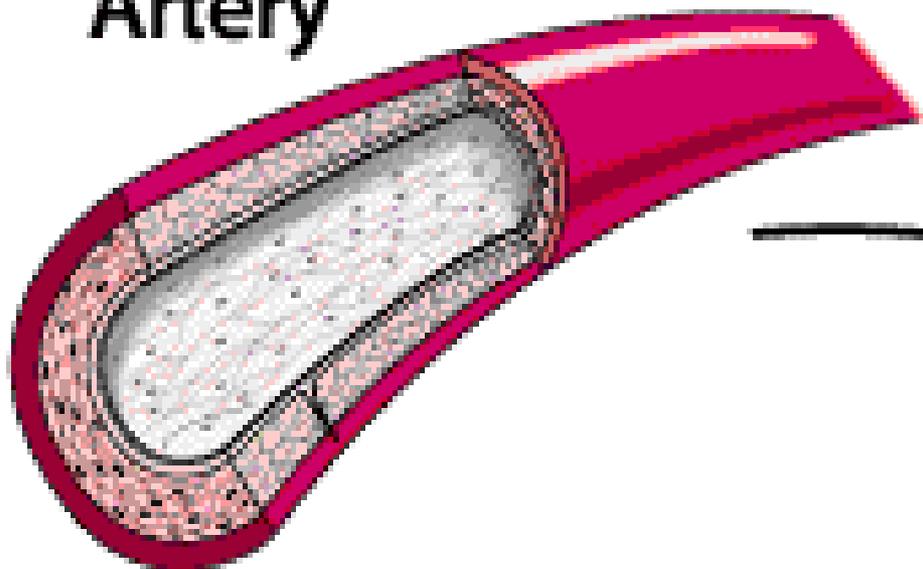
- Цистатин ,
- NGAL

Сепсис

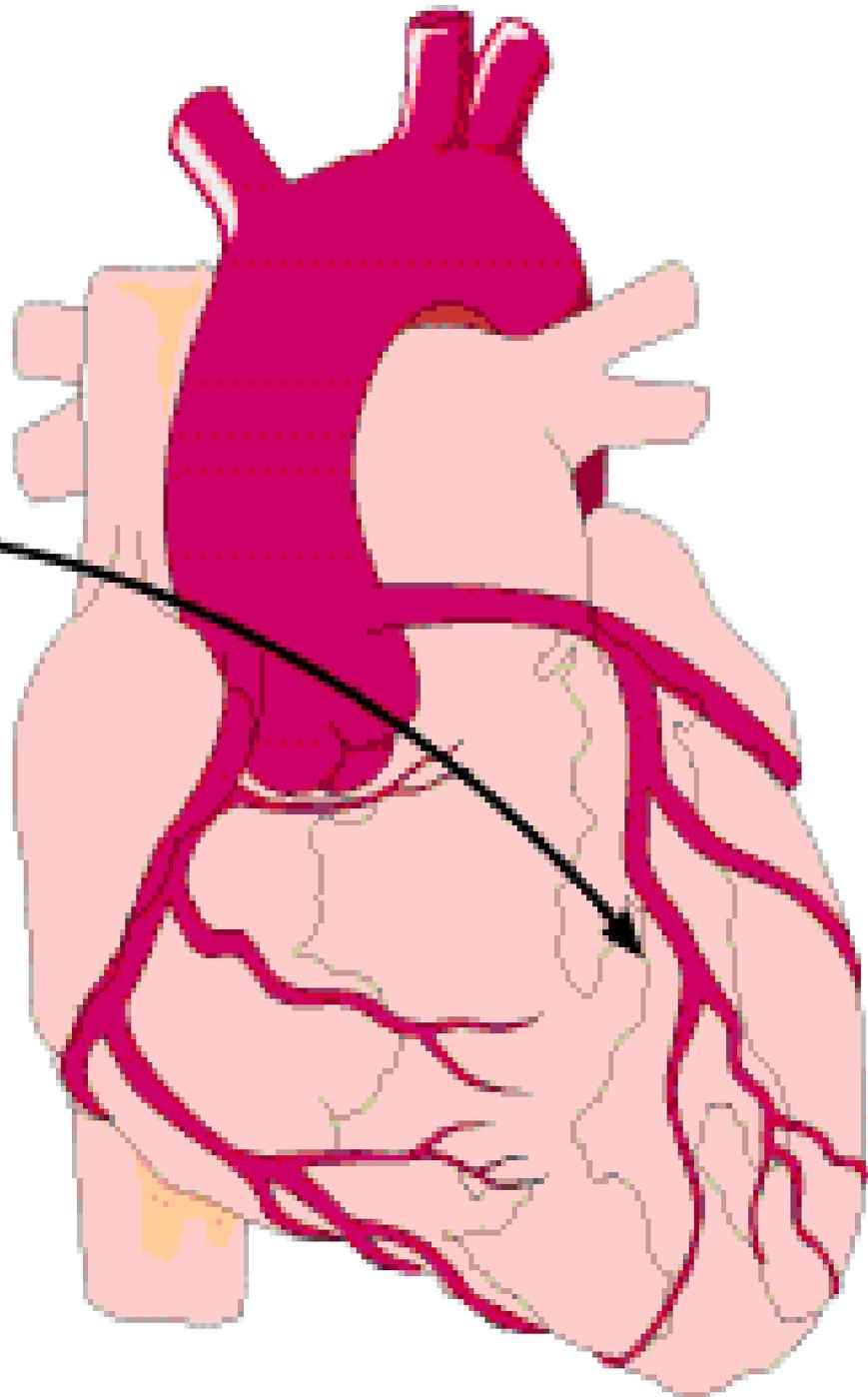
- Пресепсин

Что такое высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов

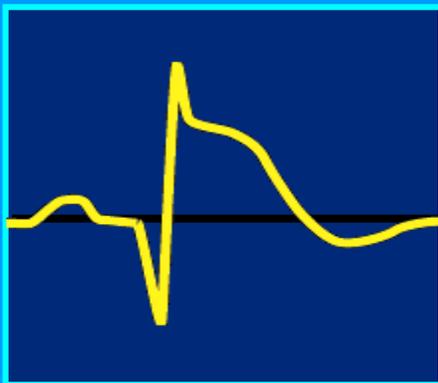
Artery



Чем выше чувствительность тропонинового теста – тем более ранние стадии ИМ он выявляет. Низкочувствительный тест диагностирует только обширные ИМ

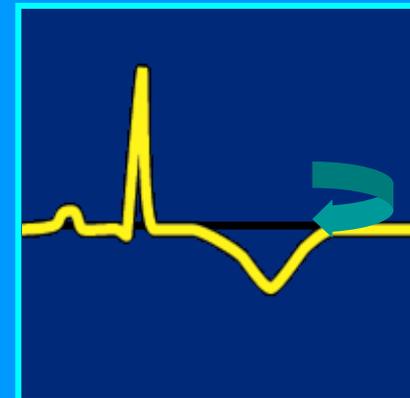


ИМ с подъемом ST-сегмента



КК-МБ или «обычный»
тропонин повышен

ИМ без подъема ST-сегмента



«Обычный» тропонин повышен
или не повышен



мкг/л

10,0	ОИМ
1,0	ИМ
0,1	ОКС

An iceberg floating in the ocean. The tip of the iceberg is visible above the water surface, while the much larger, submerged part is hidden below. This visual metaphor represents the concept of hidden or undetected levels of troponin in the blood.

Каковы нормальные
циркулирующие
уровни кардиальных
тропонинов?

Диагностические уровни
обычных тропониновых тестов
мкг/л

10,0	ОИМ
1,0	ИМ
0,1	ОКС

Что нужно знать о высокочувствительных тропонинах

99-ая перцентиль

(верхний предел нормы или

верхний референсный уровень)-

уровень анализа, при котором 99 из 100

лиц здоровой популяции

будут иметь отрицательный Ds.

и только 1 из 100 может иметь

ложноположительный Ds.

An iceberg floating in the ocean. The tip of the iceberg is visible above the water surface, while the vast majority of the iceberg is submerged below the surface. A horizontal line represents the water level. The sky is blue with some light clouds, and the water is a deep blue.

Нижний предел определения
выше 99-ой процентиля

мкг/л

10,0 **ОИМ**

1,0 **ИМ**

0,1 **ОКС**



Нижний предел определения
ниже 99-ой процентиля

мкг/л

10,0 **ОИМ**
1,0 **ИМ**
0,1 **ОКС**

*Ранний ИМ Б ST,
миокардит, Такоцубо,
пульмонарная эмболия,
застойная сердечная
недостаточность,
гипертонический криз,
стабильное заболевание
коронарных артерий*

0,014/0,020 – 99-ая центиль

0,01 стабильная стенокардия,
сердечная недостаточность,
субклиническая болезнь
сердца

0,005 норма

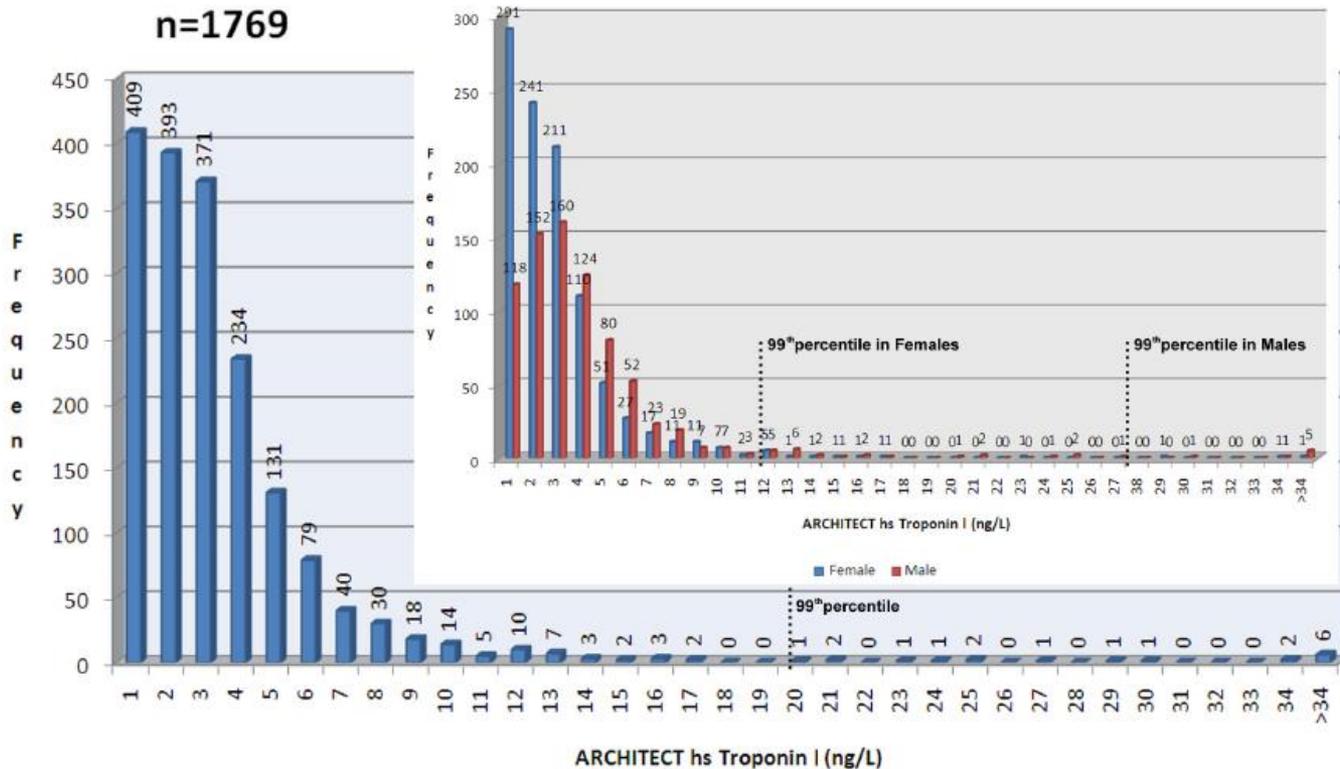
0,001

«Тропонин-отрицательных больше нет» Нормальные уровни hscTnI

Коэффициент вариации при 99-ой перцентили – 10%

99th Percentile URL

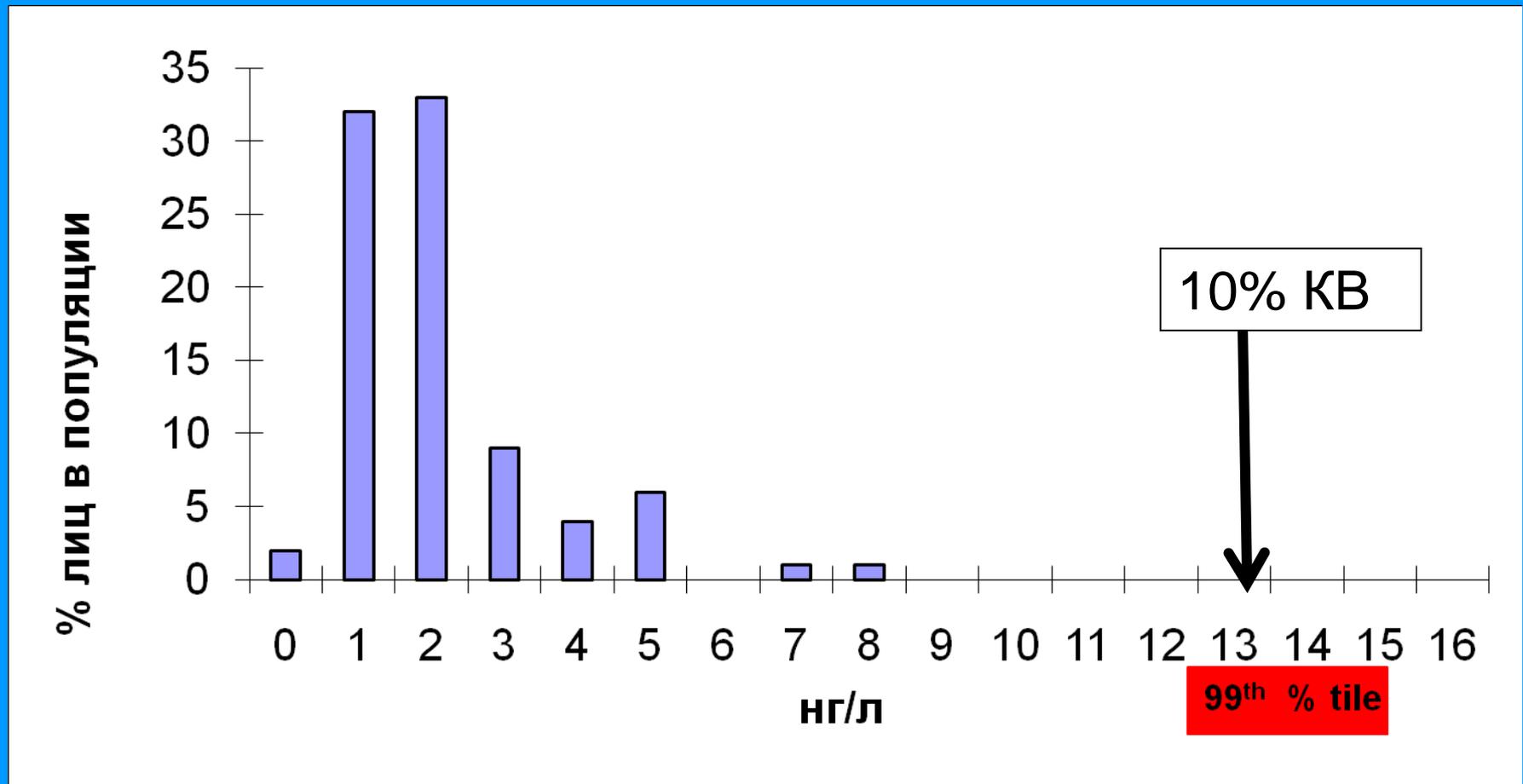
99-ая перцентиль (нг/л) – 19,3
у мужчин - 27,0, у женщин - 11,4



«Тропонин-отрицательных больше нет»

Нормальные уровни hscTnT

Коэффициент вариации при 99-ой перцентили – 10%



Аналитическая точность тест-систем для определения сердечных тропонинов

- Чем ниже коэффициент вариации (КВ или CV) - разброс – тем выше аналитическая точность
- КВ – мера относительного разброса результатов;
- $КВ = (SD / \text{уровень сТn}) \times 100$,
SD-стандартное отклонение
- Достаточная точность – при $КВ \leq 10\%$

Какая аналитическая точность тропониновых тестов приемлема

Тесты с $CV \leq 10\%$ рекомендованы к использованию в клинической практике.

Зона диагностического риска

Тесты с $CV > 20\%$ в клинической практике использоваться не должны.

Высокая аналитическая
точность



$CV \leq 10\%$

$10\% < CV \leq 20\%$



$CV > 20\%$



Низкая аналитическая
точность

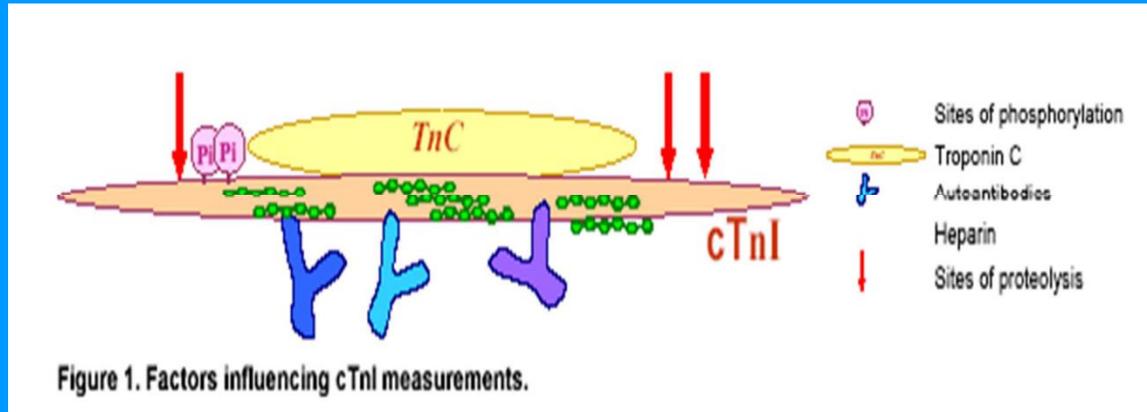
Меньше разброс – точнее диагноз

Используя тропониновые тесты,
CV которых $>10\%$, но $\leq 20\%$,
необходимо помнить о высокой вероятности
ложноположительных и
ложноотрицательных результатов
при концентрациях тропонинов,
находящихся в «серой зоне»
или в «зоне сомнительного результата»
(близко к границе нормальных значений).

Возможные механизмы «нормального» высвобождения тропонинов из миокарда

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

hs cTn тесты от разных производителей: разные комплексы антител для разных эпитопов – разные нормальные и диагностические уровни



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».

Типы тропониновых тестов

ls - 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, %КВ при 99 проц.	
Roche Cobas h 232 TnT	50	не определяет	
Roche Cardiac Reader cTnT	30	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

Состояния, связанные с повышением тропонинов



**Как отличить ишемическое повышение
высокочувствительного тропонина
от неишемического?**

Только серийные измерения!

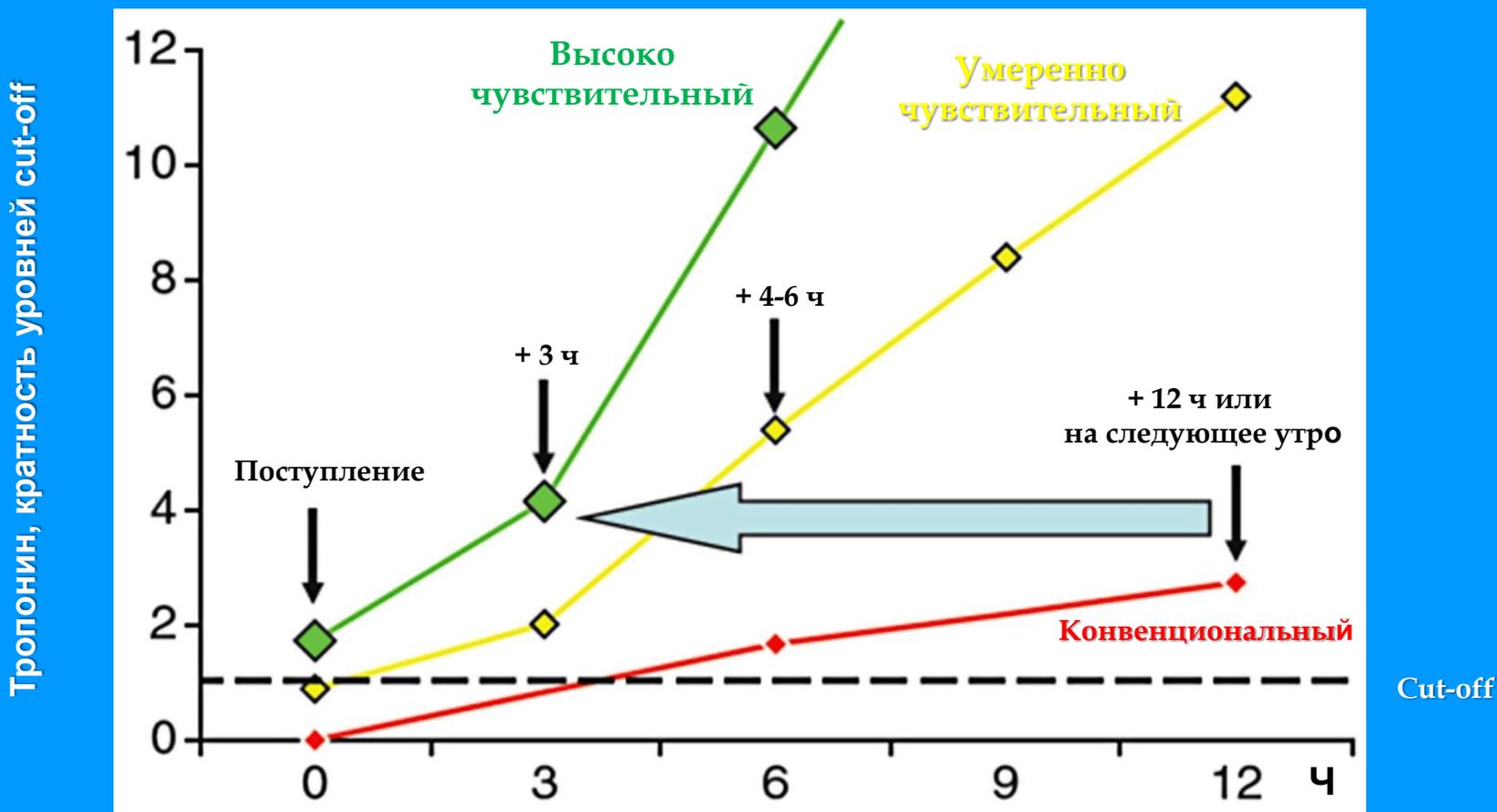
Если повышенный при первом измерении уровень hs-сТn вызван:

- стабильными заболеваниями коронарных артерий;
 - хронической сердечной недостаточностью;
 - нестабильной стенокардией и др. причинами;
- то при серийных измерениях уровни hs-сТn повышаться *не* должны

При серийных измерениях повышение hs-сТn четко указывает на ИМ Б ST.

Однократное измерение hscTn не может диагностировать ИМБСТ!

Динамика различных тропониновых тестов при поступлении признаками ИМ



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

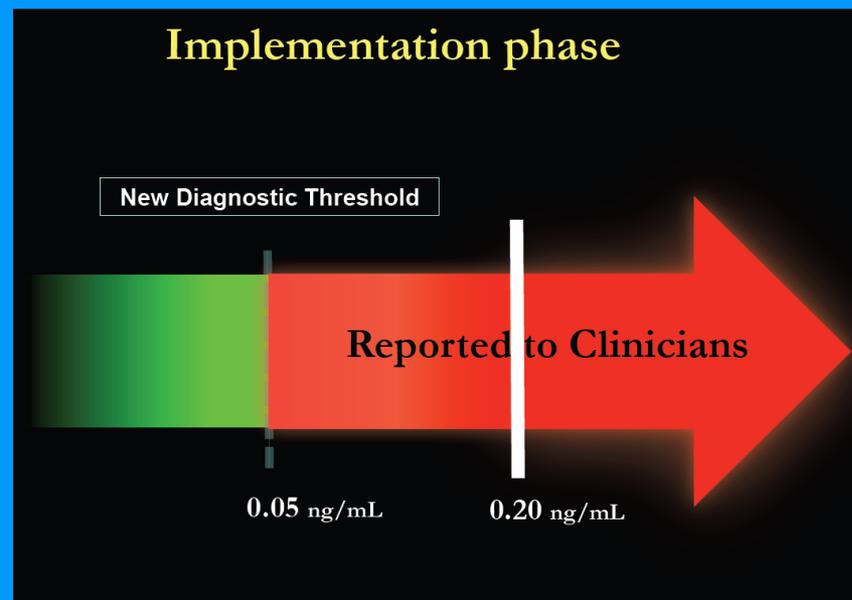
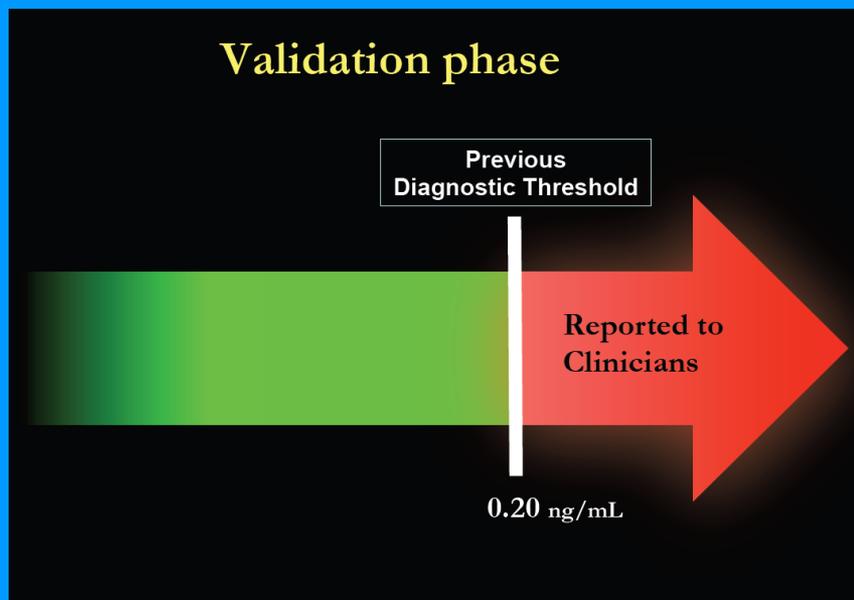


Приведет ли внедрение в практику hs-cTn к снижению неблагоприятных исходов?

К чему приведет повышение чувствительности тропониновых тестов: снижение пограничного уровня cTnI

cTnI cut off – 200 нг/л

hs-cTnI cut off – 50 нг/л



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 cTnI, тем больше выявленных ИМ BST

Тест hs cTnI Abbott ARCHITECT
99-ая百分иль - 12 нг/л: CV = 20,8%

Validation phase

Cut - off – 200 нг/л

1038 пациентов

Поступили с ОКС

в течение 1 года

повторные ИМ или смерть

- у 7%, cTnI < 50 нг/л
- **у 39% - cTnI 50 - 200**
- у 24% cTnI > 200 нг/л

Implementation phase

Cut - off – 50 нг/л

1054 пациентов

Поступили с ОКС

в течение 1 года

повторные ИМ или смерть:

- у 5 % с hs cTnI < 50 нг/л
- **у 21% с hs cTnI - 50 - 200 нг/л**
- у 24% с hs cTnI > 200 нг/л.

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.

Типы ИМ



ИМ тип 1. 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

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

Третье всеобщее определение ИМ устанавливает, что:

- предпочтительными маркерами для диагностики ИМ являются сТnТ или сТnI;
- значения концентраций сТn должны выражаться в нг/л или пг/мл;
- **повышенная концентрация сТn - это уровень, превышающий таковой для 99-ой перцентили (только hs сТn тесты способны определять в здоровой популяции уровни тропонинов для 99-ой перцентили);**
- конкретные значения концентрации тропонина, характерные для 99-ой перцентили, установленные производителем, включая таковые для многих высокочувствительных тестов, могут быть найдены в инструкциях к тестам или в недавних публикациях;
- **повышение или снижение концентрации тропонинов по отношению к уровню 99-ой перцентили существенно для диагноза ОИМ;**

Третье всеобщее определение ИМ устанавливает, что:

- дискриминирующее значение 99-ой перцентили, необходимое для подтверждения или исключения диагноза ИМ должно быть определено в каждой лаборатории для каждого специфического теста (с соответствующим контролем качества);
- количественные критерии повышения сТп зависят от конкретного теста и могут быть установлены на основании профиля точности каждого индивидуального теста, включая hscТп тесты;
- оптимальное значение CV при 99-ой перцентили – 10%;
- использование тестов, не имеющих при 99-ой перцентили CV \leq 10%, делает определение значимых изменений тропонинов уровней более трудным (поздним), но не приводит к ложноположительным результатам;
- тесты с CV > 20% при 99-ой перцентили использоваться не должны

Критерии ИМ типа 1 и типа 2

«Выявление **повышения** **или снижения** значений концентрации кардиомаркера [предпочтительно кардиального тропонина (сТn)], **по крайней мере,** на одно значение выше 99-ой перцентили, соответствующей верхнему референсному значению».

Detection of a rise and/or fall of cardiac biomarker values [preferably cardiac troponin (cTn)] with at least one value above the 99th percentile upper reference limit (URL)

+ 1 или более признаков из 5

1. Симптомы ишемии.
2. Новое (или предположительно новое) значительное изменение сегмента ST и зубца T, или блокада левой ножки пучка Гиса.
3. Появление патологического зубца Q.
4. Дополнительная утрата жизнеспособного миокарда или региональное нарушение подвижности миокарда, доказанные путем визуализации (имаджинга).
5. Обнаружение внутрикоронарного тромба при ангиографии или при аутопсии.

Конкретные количественные критерии пограничного уровня и динамики повышения не установлены!

Критерии ИМ, связанных с кардиохирургией

Тип 4а. ИМ, связанный с ЧКВ

При исходном нормальном сТп

5 x 99-ая перцентиль в течение 48 ч после ЧКВ

При исходно повышенном сТп -

- повышение исходного сТп > 20%;

Тип 4б. ИМ, связанный с тромбозом стента

«≥ 2 x 99-ая перцентиль»,

+ наличие тромба, подтвержденное ангиографией или аутопсией

Тип 4с. ИМ, связанный с рестенозом после ЧКВ

- наличие ≥ 50% стенозов, определяемых ангиографией
- или комплексное повреждение, сопровождающееся повышением и/или снижением сТп >99-ой перцентили, *при отсутствии* других обструктивных стабильных заболеваний коронарных артерий большой тяжести,
- либо после удачного раскрытия стента,
- либо в результате устранения стеноза коронарной артерии баллонной ангиопластикой (< 50%).

Тип 5. ИМ, связанный с АКШ

При исходным нормальном Тп:

> 10 x 99-ой перцентиль в течение 48 ч после операции

+ 1 или более дополнительных признаков:

- появление патологического зубца Q или блокада левой ножки пучка Гиса,
- ангиографически подтвержденная окклюзия нового шунта
- или нативной коронарной артерии,
- утрата жизнеспособного миокарда
- или региональное нарушение подвижности миокарда, доказанные путем визуализации (имаджинга).

Новый диагностический критерий ИМБСТ

Различная динамика
в зависимости от различных
исходных уровней $hscTn$,
но не конкретный пограничный уровень

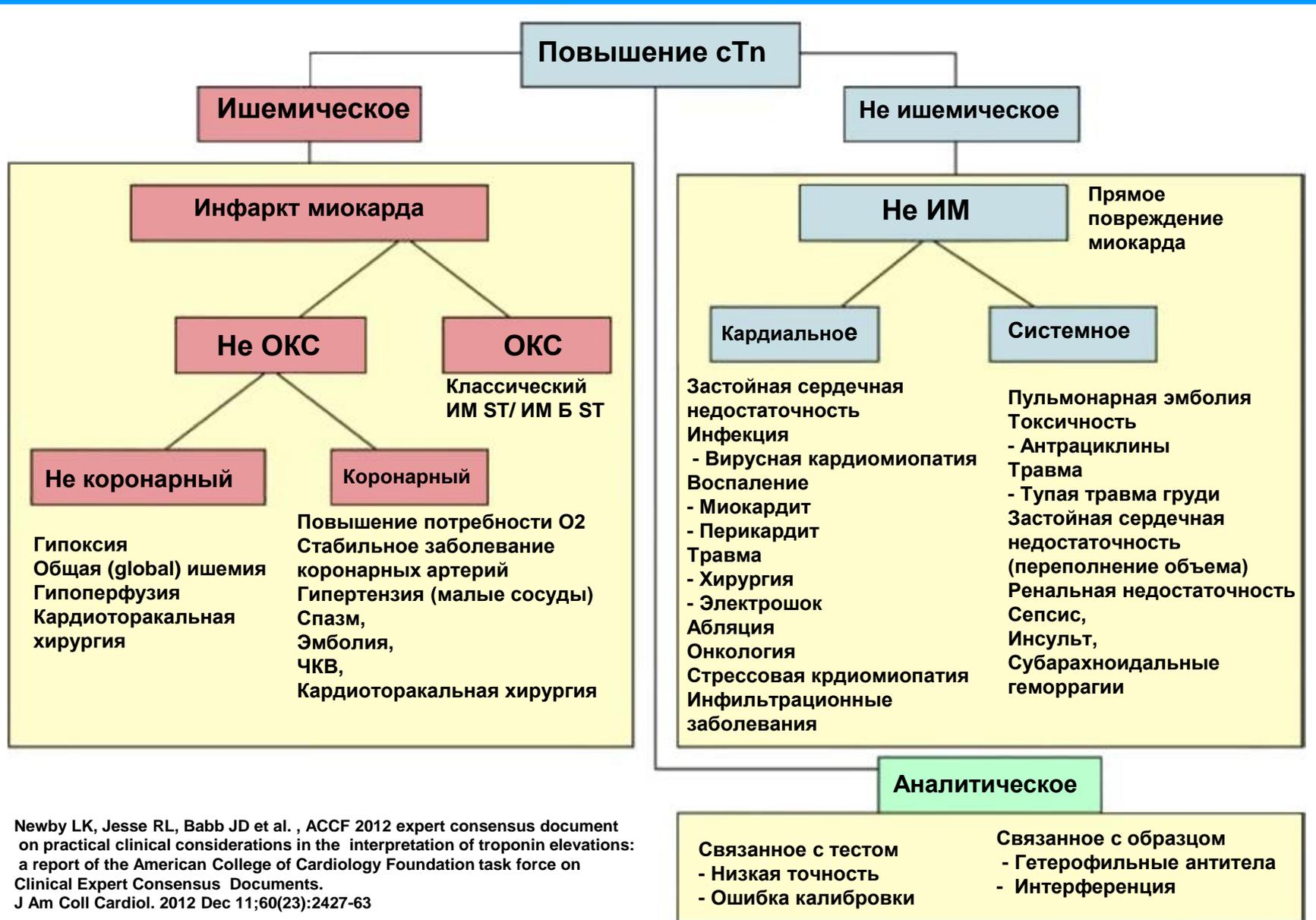
**Однократное измерение $hscTn$
не может диагностировать ИМБСТ!**

Европейское кардиологическое общество: Различная динамика в зависимости от различных исходных уровней hs cTn, но не конкретный cut-off



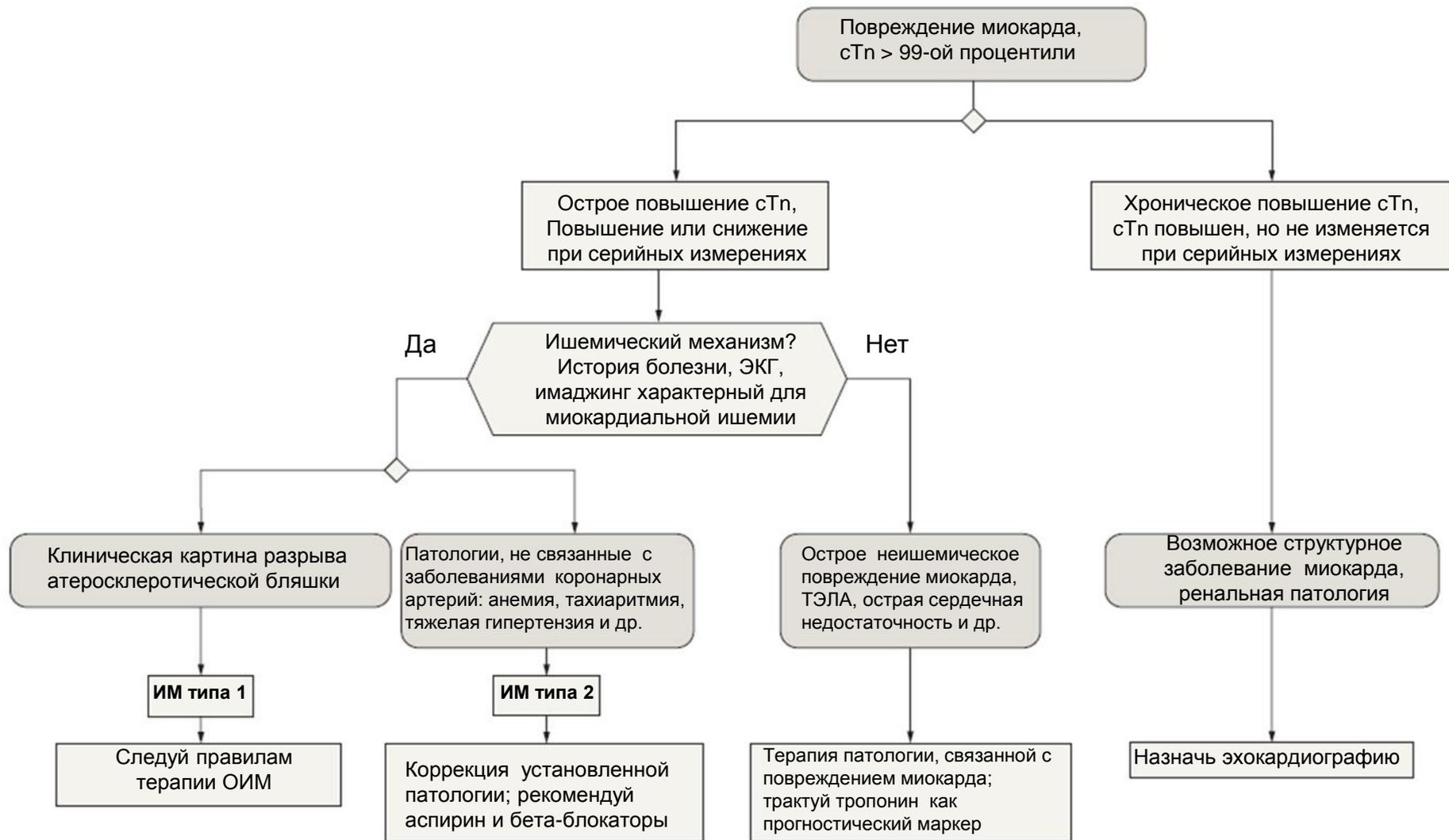
Thygesen K, Mair J, Giannitsis E et al. How to Use High-Sensitivity Cardiac Troponins in Acute Cardiac Care. Eur Heart J. 2012;33 (18):2252–2257.

Ишемическое и неишемическое повышение тропонинов



Newby LK, Jesse RL, Babb JD et al. , ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol. 2012 Dec 11;60(23):2427-63

Алгоритм интерпретации повышения hscTn



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 повреждение миокарда, вызванные фармпрепаратами
- Любое повышение уровней тропонинов связано с прогнозом неблагоприятных исходов вне зависимости от их причины.*

Высококчувствительное измерение тропонина при хронической сердечной недостаточности

- Измерение тропонина может применяться с целью прогнозирования развития ХСН;
- у пациентов с СН с сохраненной или не сохраненной фракции выброса повышенные тропонины имеют прогностическое значение для оценки риска смертности или госпитализации;
- уровни тропонина, превышающие 99-ую центиль, связаны с высокой вероятностью неблагоприятного исхода;
- при СН причины повышения сТп выше 99-ой центили могут быть разными и вызванными как коронарными, так и не коронарными механизмами;
- - хотя повышенные тропонины имеют при ХСН прогностическое значение, они не являются маркерами дифференцирующими ишемическую или неишемическую этиологию СН

Высококчувствительное измерение тропонина при острой сердечной недостаточности

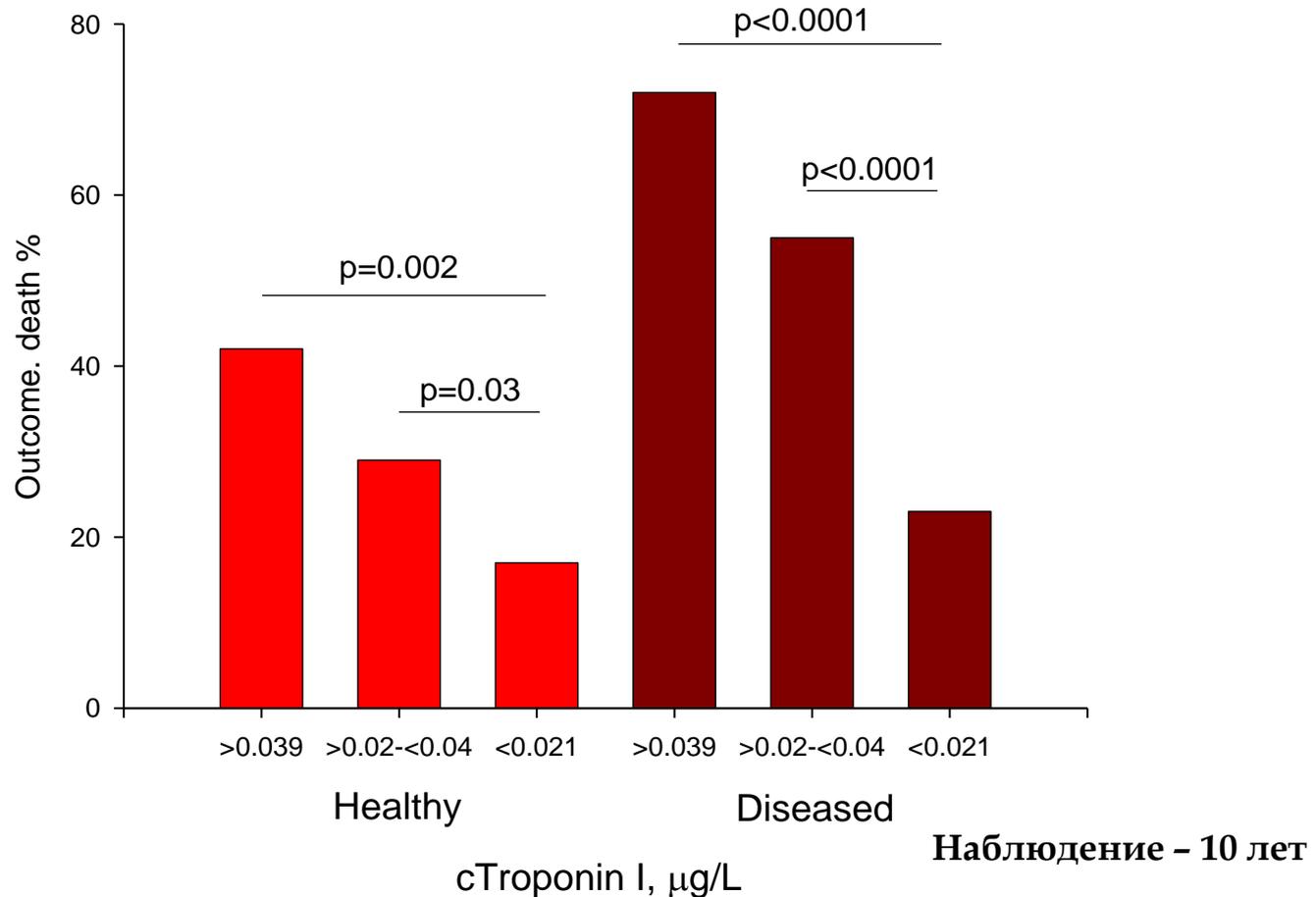
- при поступлении пациентов с признаками ОН тропонин должен быть срочно измерен для быстрого подтверждения или исключения ИМ типа I
- **повышенные тропонины всегда должны интерпретироваться с большим подозрением на ИМ типа I, особенно при:**
 - а) **повышении или снижении этого маркера,**
 - б) **типичных симптомах ишемии при неинвазивном тестировании или при,**
 - в) **очевидной новой утрате функции миокарда;**
- всеобщее определение ИМ предусматривает, что одно только повышение тропонинов, без наличия особо оговариваемых дополнительных признаков ИМ, не достаточно для выявления диагноза ИМ, или типа ИМ, или этиологии повышения тропонинов при СН;
- **при ОН тропонин выше 99-ой перцентили, связан с высокой вероятностью неблагоприятного исхода, более высокие концентрации тропонина связаны с более неблагоприятными исходами;**
- у госпитализированных пациентов в острых случаях уровни сТn могут повышаться и при лечении снижаться;
- **паттерны высвобождения тропонина в циркуляцию не могут применяться для заключения об их коронарном или некоронарном механизме и никаких предположений о наличии или отсутствии ОКС на основании этих паттернов делать не следует**

Клиническое значение неишемически повышенных высокочувствительных тропонинов

В общей популяции и среди амбулаторных пациентов hs-cTn выявляет лиц со «структурным» повреждением миокарда и повышенным риском летальности

hs-cTn - предиктор смертности в здоровой популяции

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



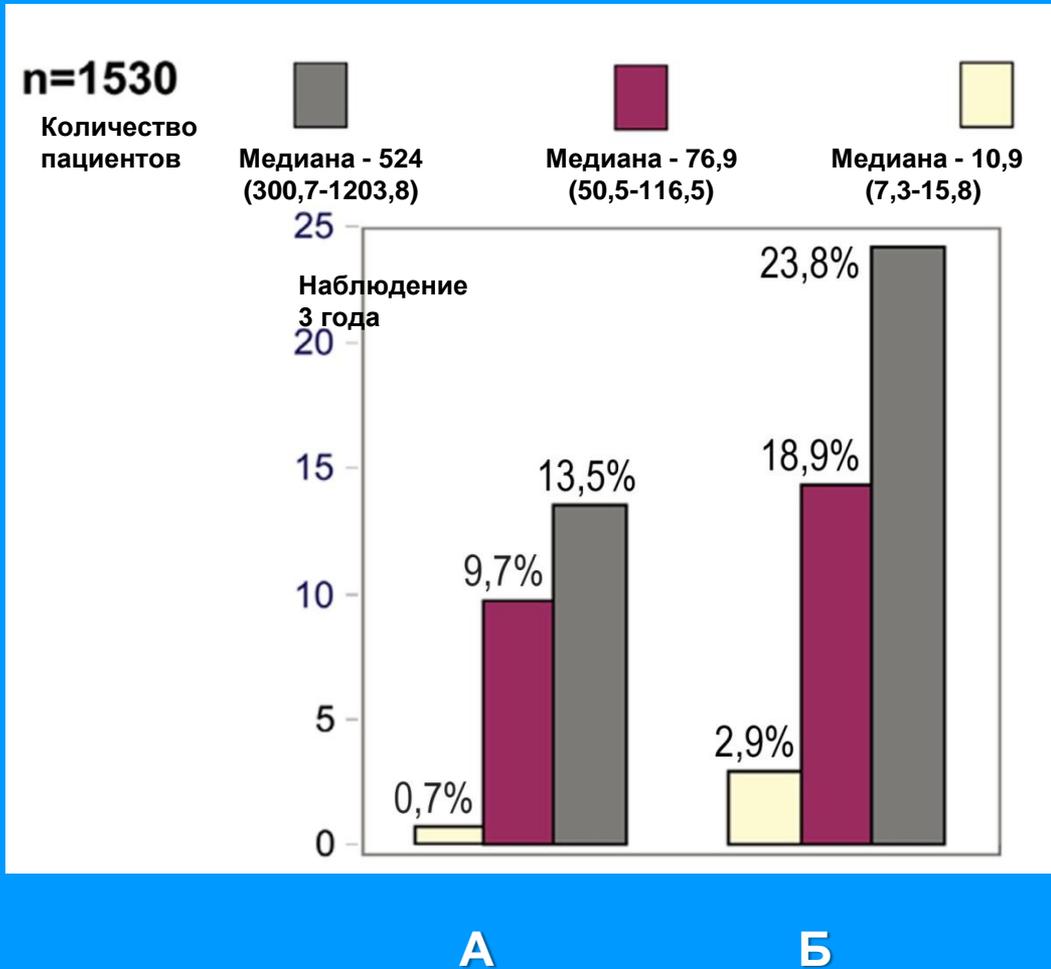
Диагнозы пациентов, поступивших в подозрением на ОКС с hscTnT > и < 99-ой процентили

3327 пациентов,



ИМСТ; ИМБСТ;
1,8% 4,3%

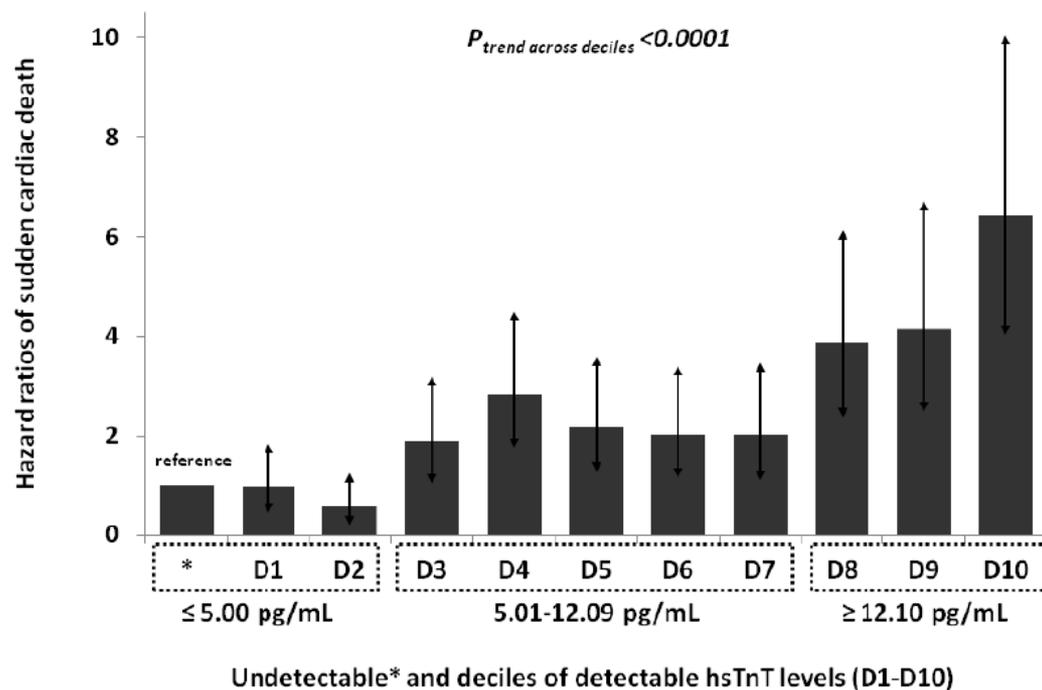
Риск смертности от всех причин при повышении hscTnT (нг/л), связанном с ОКС Б ST (А) и не связанном с ОКС (Б)



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

hsTn – предиктор **внезапной кардиальной смерти**

≤ 5,0 нг/мл 5,01-12,09 нг/мл ≥ 12,10 нг/мл

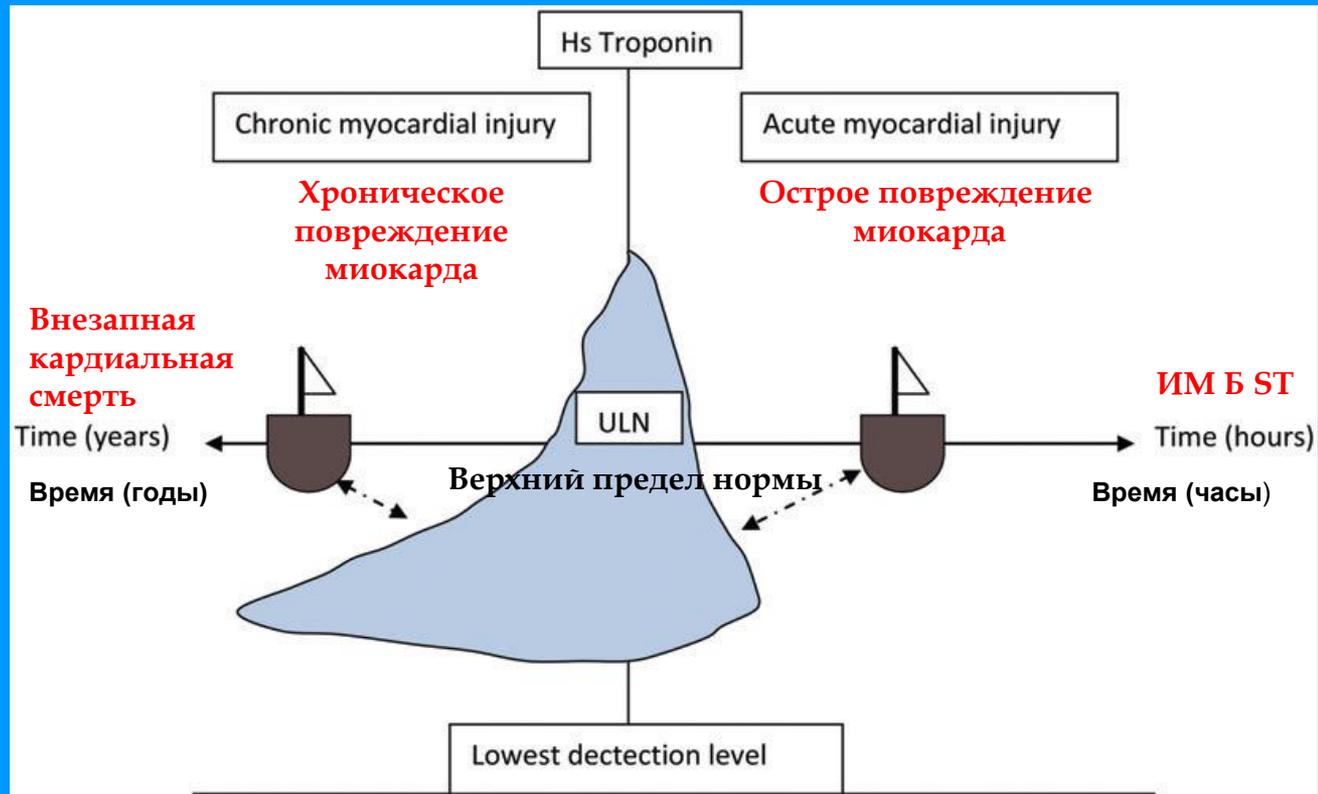


ВКС

~ 20% от
общей смертности,
~ 50% от
сердечно-сосудистой
смертности

4431 амбулаторный
пациент,
наблюдение 13 лет,
ВКС – 246 случаев

Неишемическое и ишемическое повышение высокочувствительных тропонинов: клиническое значение



Нижний предел определения

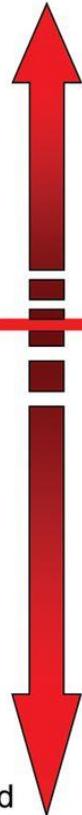
Claeys MJ. High-sensitivity troponin: does it predict the shape of the iceberg underneath the surface?
Eur Heart J. 2014 May 19

Highly sensitive troponins knocking at the door of primary prevention

Evangelos Giannitsis* and Hugo A. Katus

High sensitivity troponins – submerging evidence

- AMI
- Myocarditis
- Pulmonary embolism
- Acute heart failure
- ESRD
- AVNRT



Conventional Sensitive
cTn

Hs-cTn

Contemporary sensitive

Level 4 Level 3 Level 2 Level 1



- Small NSTEMI or type II MI
- Myocardial injury:
- Chemotoxic
- Hypertensive crisis
- Earlier stages of CKD
- Marathon run
- Chronic PAH
- Chronic heart failure
- Stable CAD
- Tachycardia
- Myocardial ischemia ?
- General population middle-aged
- Community Screening ?

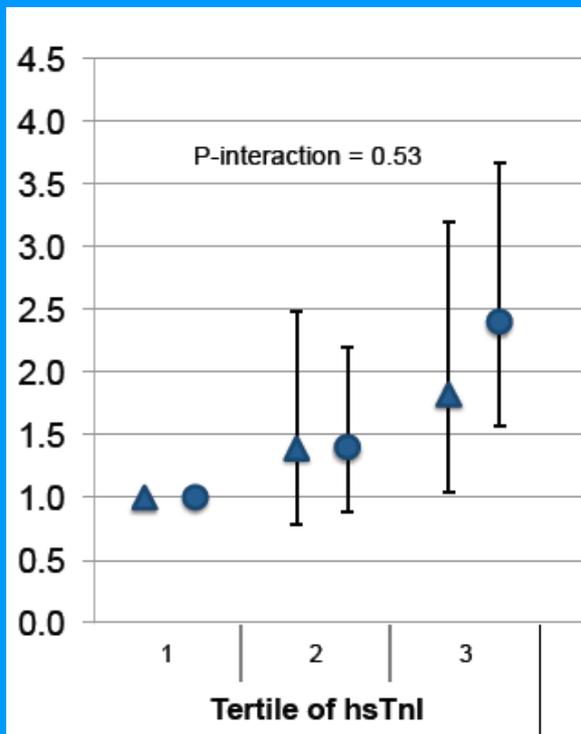
hscTn – предиктор сосудистых событий при первичной профилактике: вклад статиновой терапии

High Sensitivity Cardiac Troponin I and B-Type Natriuretic Peptide as Predictors of Vascular Events in Primary Prevention: Impact of Statin Therapy

Brendan M. Everett, Tanja Zeller, Robert J. Glynn, Paul M Ridker and Stefan Blankenberg

Circulation. published online March 30, 2015;

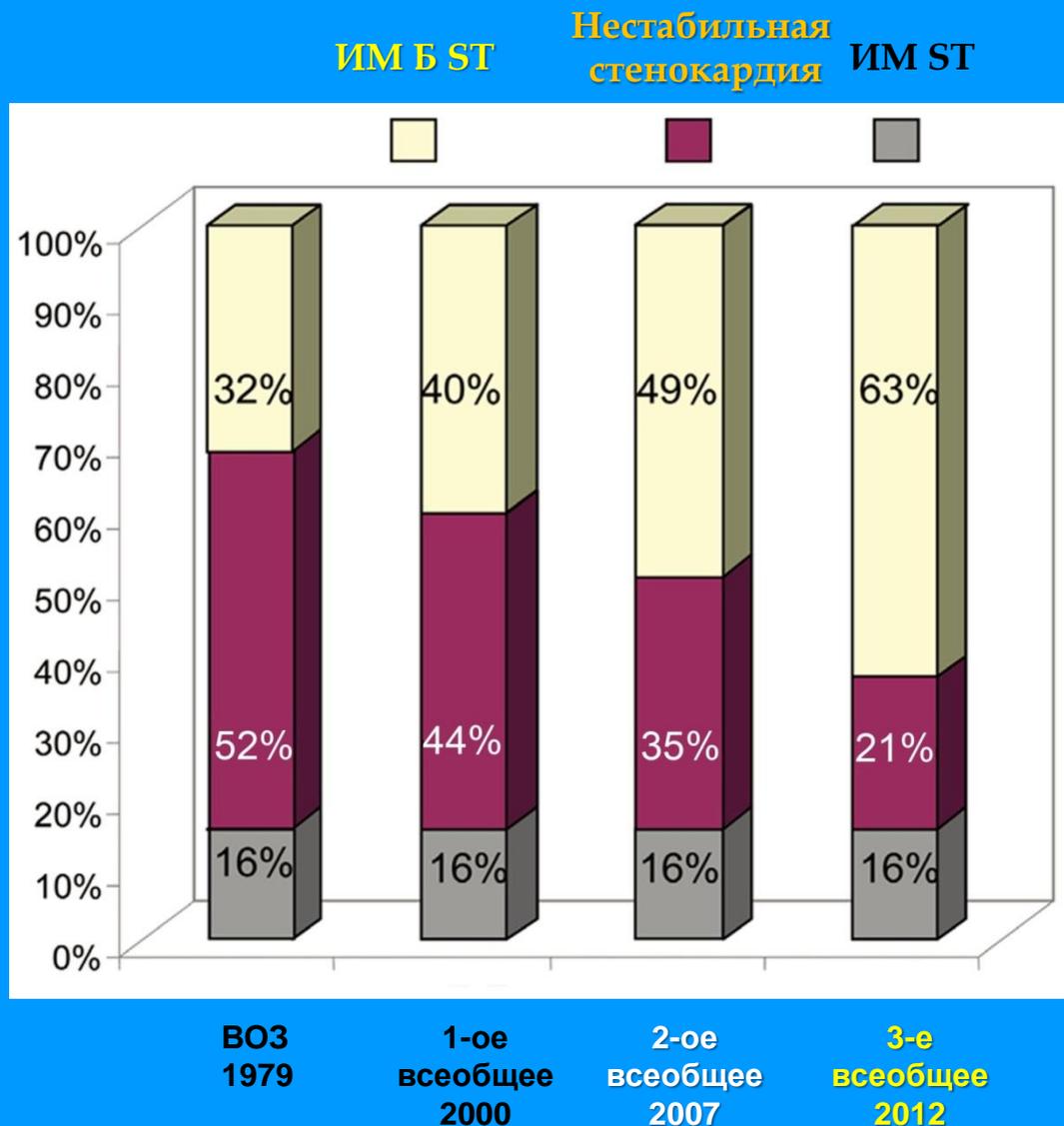
Риск неблагоприятных исходов



12956 нормолипидемических лиц
без исходных ССЗ,
Наблюдение 1,5 – 2,5 лет.
Уровни > 4,7 пг/мл у женщин
> 7,0 пг/мл у мужчин
повышают кардиориски в 2,5 раза.

Профилактическая терапия
Розувастатином (крестор)
снижала кардиориски
в 1,5 – 2,0 раза
Треугольник – крестор, круг – плацебо

Доля инфарктов миокарда, выявляемых согласно различным международным определениям



Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



Unstable Angina: Is It Time for a Requiem?

Eugene Braunwald and David A. Morrow

Нестабильная стенокардия: время для реквиема?

Circulation. 2013;127:2452-2457

doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001258

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2013 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

A requiem is a choral musical work that is performed at the funeral of a great personage or at the close of an important era. Has not the time arrived to prepare a requiem for UA?

«Реквием это хоровое музыкальное произведение, которое исполняется на похоронах выдающейся личности или при завершении важной эры. Не пришло ли время подготовить реквием для нестабильной стенокардии?»

Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



Unstable Angina: Is It Time for a Requiem?

Eugene Braunwald and David A. Morrow

Нестабильная стенокардия: время для реквиема?

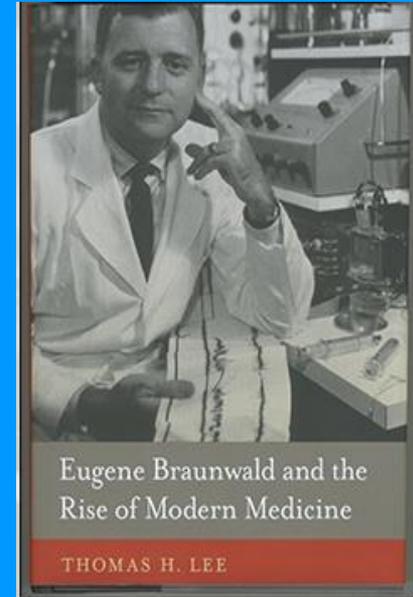
Circulation. 2013;127:2452-2457

doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001258

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2013 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

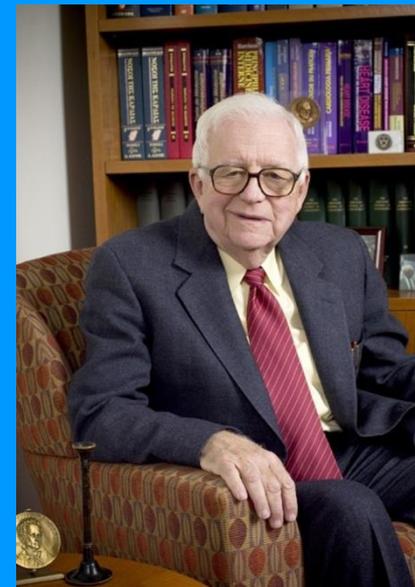
Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539



A requiem is a choral musical work that is performed at the funeral of a great personage or at the close of an important era. Has not the time arrived to prepare a requiem for UA?

«Реквием это хоровое музыкальное произведение, которое исполняется на похоронах выдающейся личности или при завершении важной эры.

Не пришло ли время подготовить реквием для нестабильной стенокардии?»



До свиданья, нестабильная стенокардия!





Высокочувствительные тропонины: диагностика периперационных ИМ

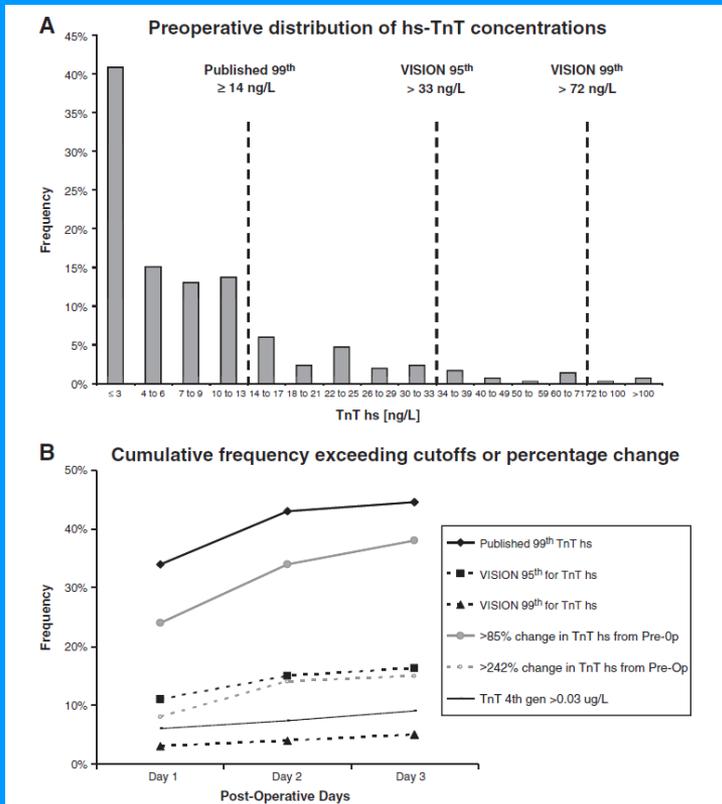
Периоперационные состояния, связанные с повышением тропонинов

Table 1. Common perioperative conditions associated with troponin release

Condition	Evidence	References
Sepsis	Critically ill septic patients with elevated troponin have increased risk of mortality and length of stay	[20,21]
Anemia	Acute anemia may create a mismatch between myocardial oxygen demand and supply. Evidence suggests that this is accentuated in patients taking β -adrenergic antagonists	[22]
	30% of surgical patients experience a 30% drop in baseline hemoglobin, whereas 25% of patients, over the age of 50 years, are chronically taking a β -adrenergic antagonist	
Chemotherapy	Anthracyclines, cyclophosphamide and cis-platinum all possess toxic myocardial properties and are associated with troponin release	[23]
	More than half of elective surgeries, in patients over 50 years old, are to treat a malignancy	
Pulmonary hypertension	Pulmonary embolism and pulmonary hypertension are tightly associated with troponin release	[24,25]
	Common in elective arthroplasty	
Chronic renal failure	Patients with elevated creatinine can also have chronically elevated troponin levels [26,27], which are linked to a poorer prognosis	[26–28]
	There may also be a discrepancy between troponin I and T in renal failure; some studies note that troponin T levels appear higher than troponin I, apparently the result of differential clearance of troponins in uremia	
Cardiac trauma	Surgery in which there is direct trauma to the heart is associated with troponin elevations	[29,30]
	Cardiothoracic surgery requires much higher troponin levels to confirm additive risk	

Предоперационная оценка риска ИМ

Высокочувствительный тропонин по сравнению со стандартным выявляет в 5 раз большее количество пациентов, имеющих повышенный **предоперационный кардиальный риск**



Предоперационные уровни

> 14 нг/л повышены - у 21% пациентов

Послеоперационные уровни

Высокочувствительный повышен - у 45% пациентов.
стандартный сTnT повышен - у 9% пациентов.

Послеоперационное повышение hscTnT

более чем на 85% (по сравнению с предоперационным)
- у 38% пациентов.

«Данное исследование демонстрирует что,

- у 20% пациентов, назначенных на некардиальную хирургию, значительно повышены предоперационные уровни hscTnT и

- у 40% - повышены послеоперационные уровни»

hscTnT 99-ая процентиль – 14 нг/л

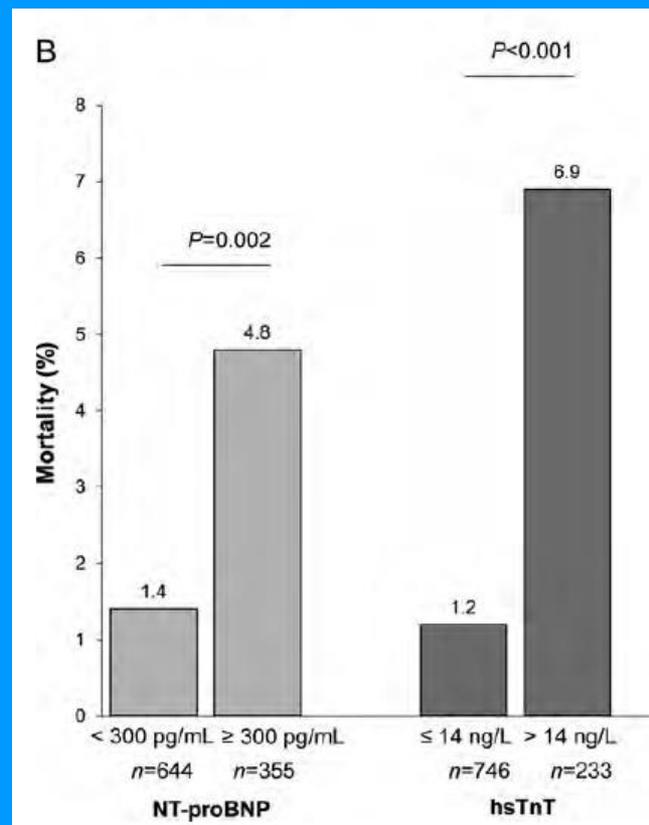
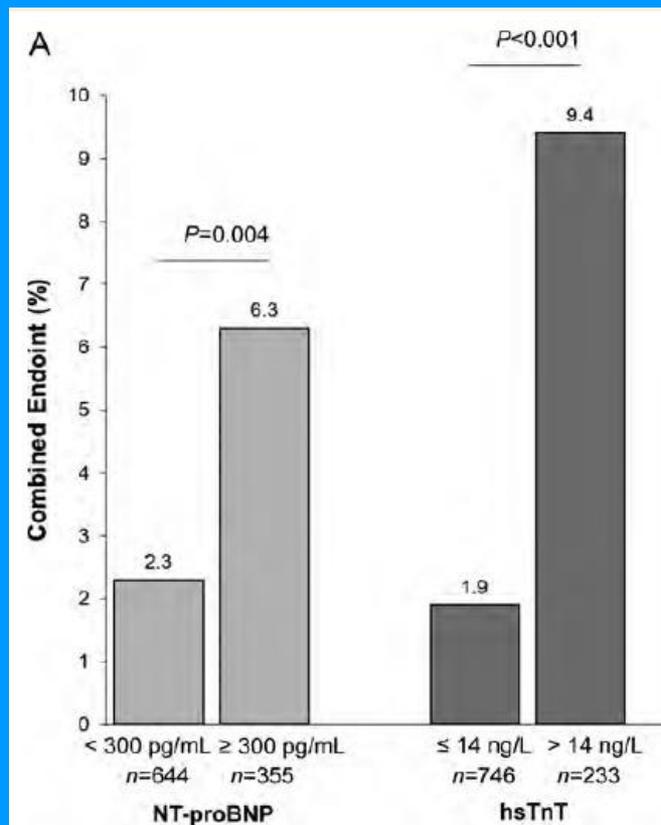
Предоперационные уровни hscTnT при некардиальной хирургии

979 пациентов, hscTnT; 99-ая перцентиль – 14 нг/л; неблагоприятные исходы: летальность, ОИМ, остановка сердца, восстановление сердечной деятельности и дыхания, острая декомпенсированная сердечная недостаточность. 2,6% пациентов скончались, 3,7% имели неблагоприятные исходы.

У умерших пациентов hscTnT - 21 нг/л против 7 нг/л у выживших. NT-proBNP: 576 пг/мл против 166 пг/мл.

При hscTnT > 14 нг/л - смертность 6,9% против 1,2% при hscTnT < 14 нг/л

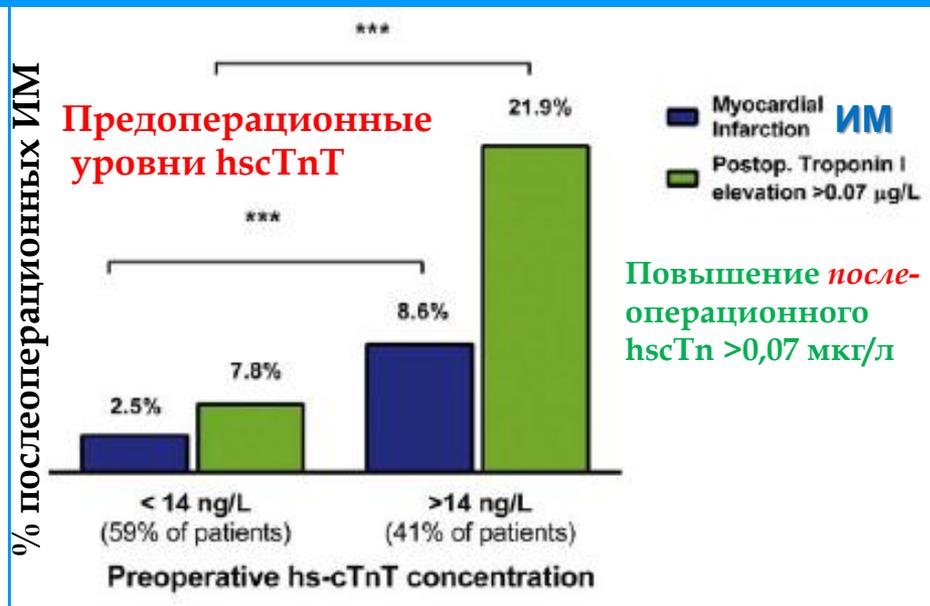
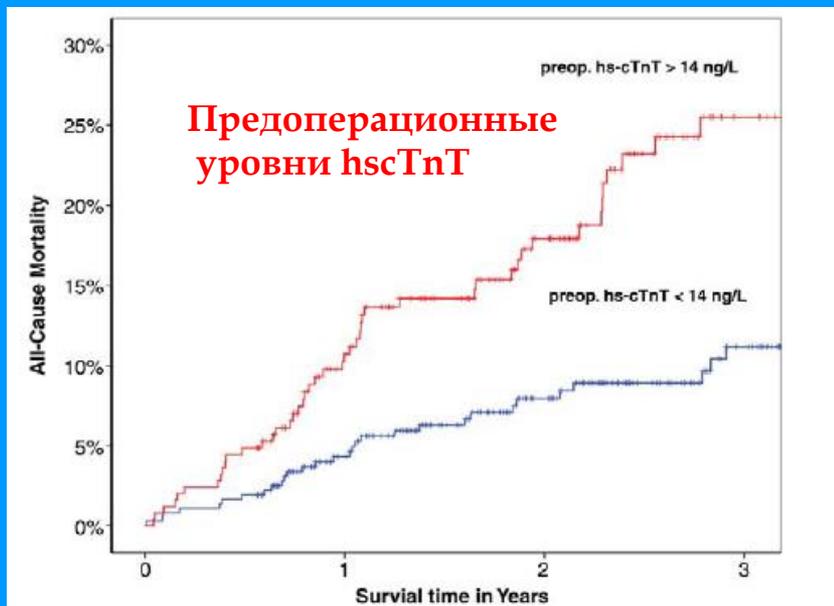
hsTnT was the strongest independent predictor for the combined endpoint



Прогностическое значение *пред-* и *после* операционных уровней hscTnT при некардиальной хирургии

608 пациентов, hscTnT определяли до хирургии, сразу после и на 1,2 и 3 день

Общая смертность



При *пред*операционном уровне hscTnT > 14 нг/л повышены риски:

- ИМ в 3,7 раза,
- смерти в 2 раза; смертность в течение трех лет – 25%.

При *после*операционном повышении Δ hscTnT + 9 нг/л повышен риска смерти в 1,6 раза.

Послеоперационный сТnT – предиктор ПОИМ при некардиальной хирургии

Многоцентровое проспективное исследование VISION

Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation, 8531 пациент

сТnT тест – нижний предел определения- 30 нг/л,
измерения – после хирургии, в 6 и 12 ч
и в течение 3 дней.

30-ти дневная смертность - 1,9%,

41,8% смертей связаны
только с высоким сТnT.

ПОИМ (согласно 2-му определению) - у 5%

**74,1% случаев ПОИМ происходили
в течение 48 ч после хирургии,**

65,3% без ишемическим симптомов.

30-ти дневная смертность

при ПОИМ - 11,6%, без ПОИМ - 2,2%

30-ти дневная смертность при сТnT (нг/мл):

< 0,01 - 1%,

0,02 - 4%,

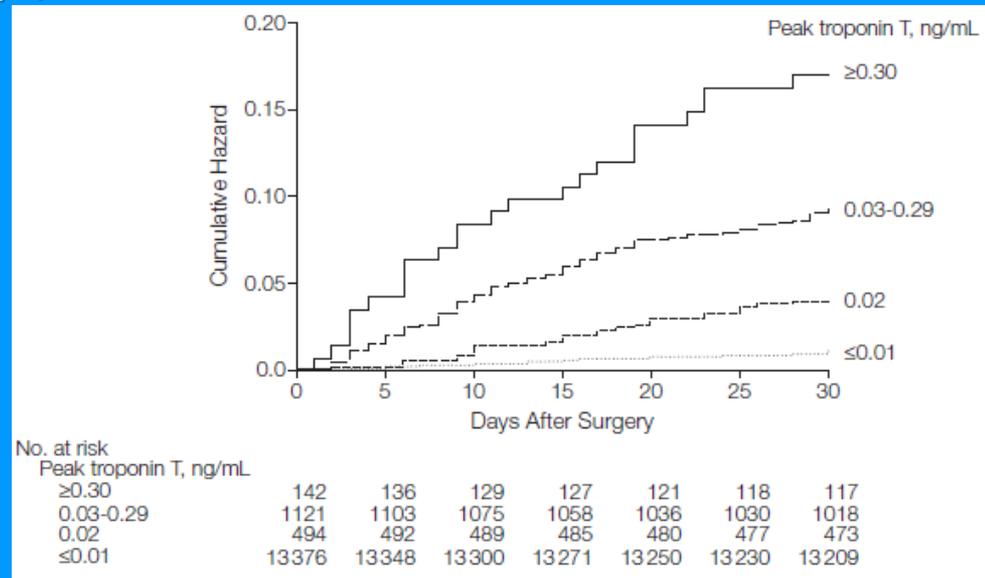
0,03 - 0,29 - 9,3%;

> 0,30 - 16.9%

Медианное время от пика сТnT до смерти

0,02 нг/мл 13,5 дней,

0,03 нг/мл - 9 дней.



Conclusion Among patients undergoing noncardiac surgery, the peak postoperative TnT measurement during the first 3 days after surgery was significantly associated with 30-day mortality.

Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, JAMA. 2012;307(21):2295-2304

Послеоперационный hscTn - предиктор **не**кардиальных осложнений при абдоминальной хирургии

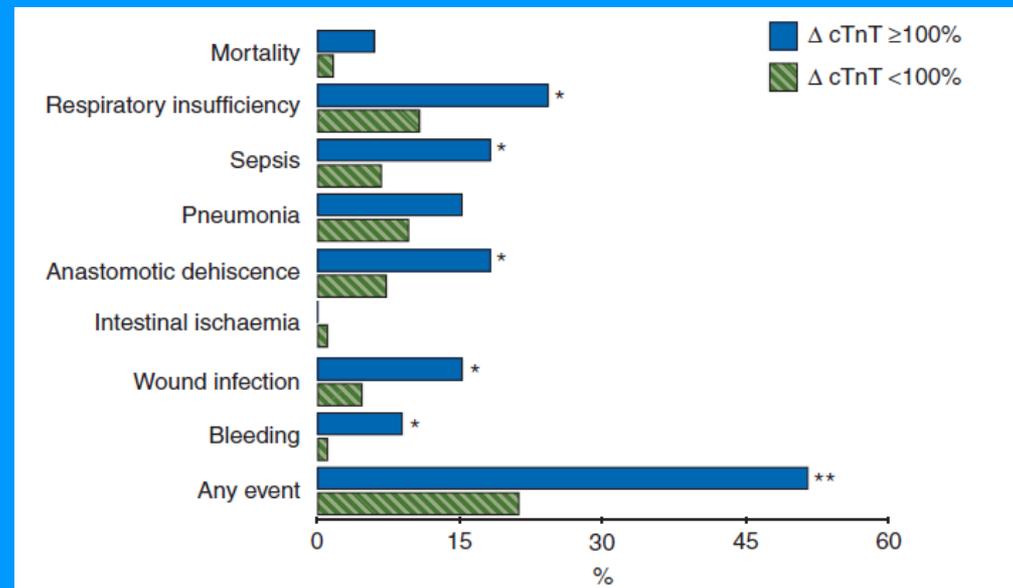
Послеоперационные осложнения при абдоминальной хирургии -11-28%.
Наблюдение - 230 пациентов
В течение 30 дней,
- у 26% - некардиальные осложнения
- у 4% - внутригоспитальная смертность

Осложнения:

- сепсис,
- несостоятельность анастомоза (anastomotic dehiscence)
- респираторная недостаточность,
- инфекции в ранах, кровотечения)

Повышение hscTnT на 100% - независимый предиктор риска послеоперационных осложнений при абдоминальной хирургии
- отношение рисков - 4,3.

hscTnT и риск осложнений после абдоминальной хирургии



Прогностическое значение *пред*операционных уровней BNP и NT-proBNP при некардиальной хирургии

Мета-анализ 15 исследований,
4856 пациентов, перенесших некардиальную хирургию.
**Высокий предоперационный BNP сильно связан
с краткосрочными (в течение 43 дней) неблагоприятными исходами,
отношение рисков – 19,77. При этом:
риск общей смертности составлял – 9,28,
риск кардиальной смерти – 23,88.**

В долгосрочном масштабе высокий предоперационный BNP
также связан с неблагоприятными исходами:
отношение рисков - 17,70,
риск общей смертности - 4,77

Прогностическое значение **послеоперационных** уровней BNP и NT-proBNP при некардиальной хирургии

Мета-анализ 18 исследований, 2051 пациент после некардиальной хирургии
Послеоперационный BNP -245 пг/мл и NT-proBNP - 718 пг/мл – предикторы общей смертности, нефатальных ИМ в течение 30 дней,

При этих уровнях:

- риск 30-дневной смертности или нефатальных ИМ - 4,5;
- риск общей смертности- 4,2,
- риск кардиальной смертности - 9,4
- риск сердечной недостаточности - 18,5

В течение 180 дней

при высоком послеоперационном BNP риск:

- общей смертности или нефатальных ИМ - 3,3;
- общей смертности - 2,2;
- кардиальной смертности - 2,1
- сердечной недостаточности - 3,5.

Доля неблагоприятных исходов

при BNP - 0 - 250 пг/м - 6,6%; при 250 - 400 пг/мл - 15,7, при > 400 пг/мл - 29,5%.

При NT-proBNP - 0-300 пг/мл - 1,8%, при 300 - 900 - 8,7%,при > 900 пг/мл - 27%.

'Paradox' of troponin elevations after non-cardiac surgery

British Journal of Anaesthesia, 2015, 1–3

При некардиальной хирургии послеоперационное повышение высокочувствительного и высокоспецифического кардиомаркера в низком диапазоне – предсказывает некардиальные осложнения, а повышение в высоком диапазоне – кардиальные.

В 2007 – 2-ое всеобщее определение ИМ сформулировало 2 типа ИМ: ИМ 1 – вызываемый ишемией из-за атротромбоза, ИМ 2- вызываемый ишемией из-за нарушения баланса снабжения/потребления кислорода при отсутствии первичного коронарного события.

Основной механизм послеоперационного ИМ - длительное нарушение баланса снабжение/потребления O кислорода при хирургическом стрессе.

У пациентов, поступающих с ОИТ и имеющих повышенный hscTn – высокие кратко- и долго- срочный риск смертности

Маркеры ПОИМ при некардиальной хирургии

Включение регулярного измерения стандартных сТn тестов в протокол некардиальных операций повышает вероятность обнаружения послеоперационных миокардиальных повреждений в 3 раза.

Периоперационное повышение уровней hscTn выявляет в 5 раз большее количество пациентов с послеоперационным мионекрозом, чем повышение стандартных тропонинов.

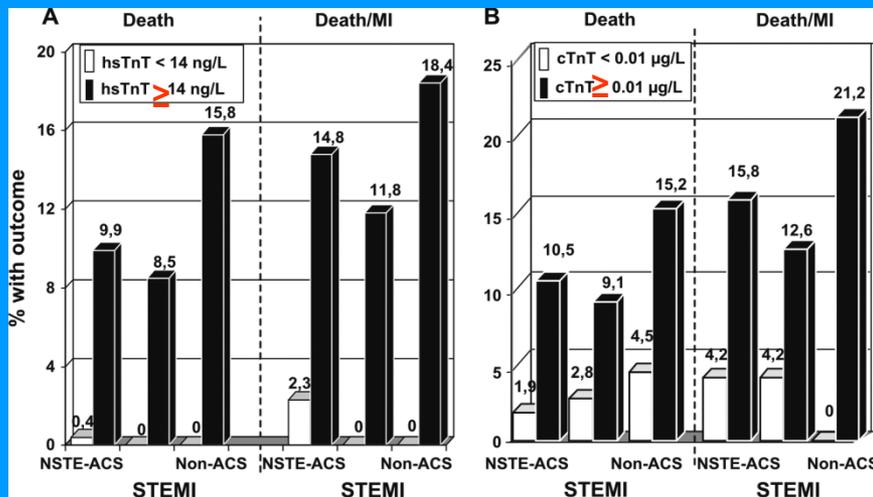
Неишемически повышенные *пред*операционные уровни hscTn напрямую связаны с повышенным риском неблагоприятных исходов.

У пациентов, назначаемых на некардиальную хирургию высокая вероятность неишемически (хронически) повышенных уровней hscTn, особенно у пожилых и у пациентов с высокой коморбидностью.

При некардиальной хирургии повышенные *пред*операционные уровни натрийуретических пептидов повышают риск неблагоприятных исходов в 20-40 раз.

Высокочувствительные тропонины:
кардиальная хирургия: ЧКВ и АКШ

ЧКВ: предоперационный уровень hscTnT - предиктор неблагоприятных исходов



1384 пациентов с подозрением на ОКС,
При поступлении hscTnT, cTnT, ангиография,
~ через 6 ч – раннее ЧКВ, наблюдение ~ 271
день .

Предоперационные уровни cTnT и hscTnT
и риск общей смертности/ИМ после ЧКВ

hsTnT ≥ 14 нг/л **2.71** 1.15–6.38
cTnT ≥ 0.01 нг/мл **1.62** 0.93–2.83

«Небольшое повышение hs-cTnT при поступлении с ОКС независимо предсказывает летальность или летальность/ИМ у пациентов с диагнозом ИМ Б ST и реклассифицирует значительный % лиц, имевших первичный диагноз нестабильная стенокардия в диагноз ИМ Б ST

«Риск летальности, связанный с повышенным hs-cTnT присутствует на всем спектре ОКС и также, при состояниях, когда повышенный hs-cTnT *не связан* с ОКС»

Внедрение hs-cTnT для триажа пациентов с подозрением на ОКС
– улучшит раннюю диагностику ИМ Б ST,
– *повысит* количество диагнозов ИМ Б ST и
– *снизит* количество диагнозов нестабильной стенокардии»

Предоперационные уровни hscTnT при первичной ангиопластике

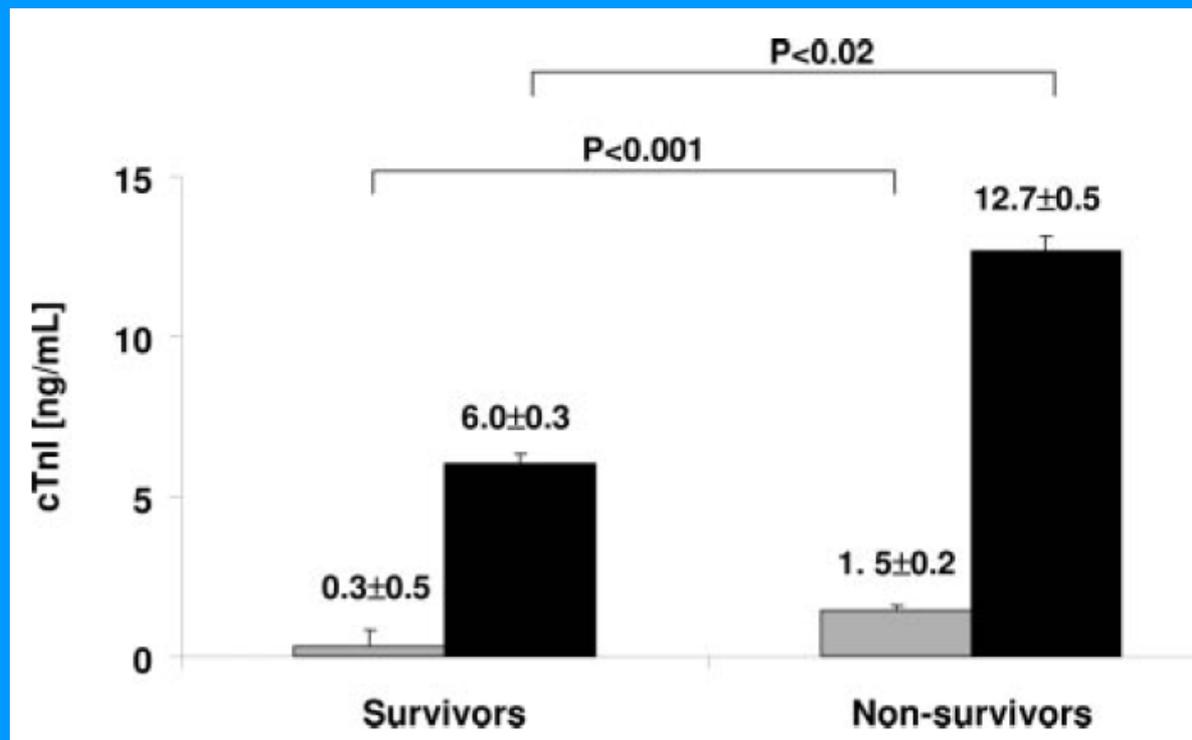
173 пациента, поступили с ИМСТ на первичную ангиопластику; при поступлении уровни hs-TnT (медиана) - 59 нг/л (19–310) нг/л.

Главные неблагоприятные исходы (смерть, ИМ, реваскуляризация) в течение 30 дней – 10%, в течение 30 дней – 18%.

Предоперационный пограничный уровень 225 нг/л предсказывал главные неблагоприятные исходы

- в течение 30 дней с относительным риском 5,15
- и в течение 1 года – с относительным риском – 2,88.

Прогностическое значение *пред*операционных уровней hscTn при неотложном АКШ



ИМБСТ ИМСТ

ИМБСТ ИМСТ

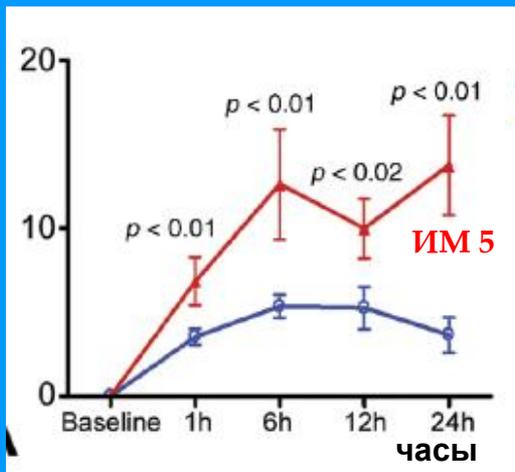
ИМСТ ИК ~ 126 мин
ИВЛ ~ 20 ч

ИМБСТ ИК ~ 112 мин
ИВЛ ~ 9 ч

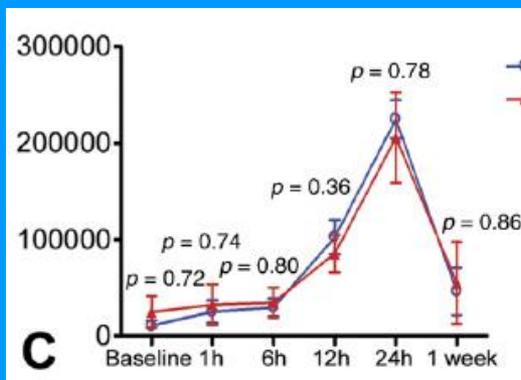
Thielmann T et al. Prognostic Value of Preoperative Cardiac Troponin I in Patients Undergoing Emergency Coronary Artery Bypass Surgery With Non-ST-Elevation or ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2006;114[suppl 1]:I-448-I-453.)

АКШ: динамика *после*операционного hsTnI

Динамика сTnI-“Ultra”
у пациентов с ИМ 5 типа



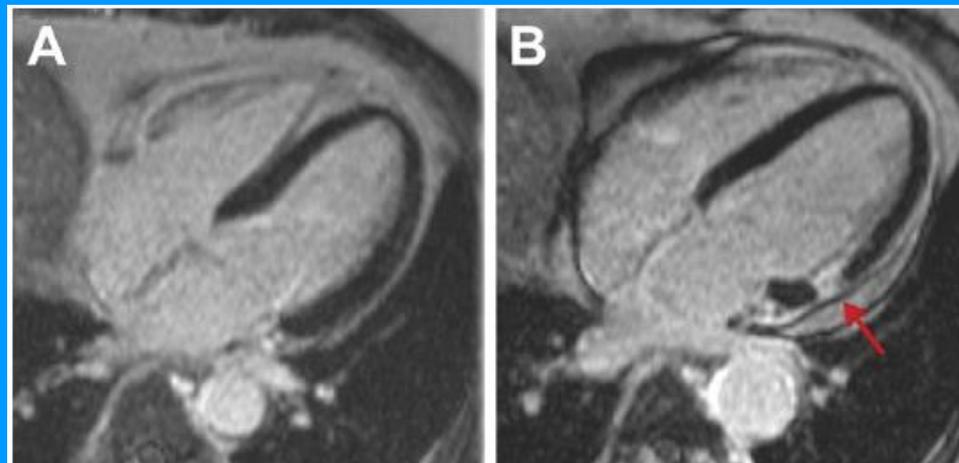
99-ая процентиль - 0,06 мкг/л



Динамика С-реактивного белка

Перед АКШ

После АКШ



28 пациентов, АКШ + ИК,
у 9 (32%) пациентов – ИМ-АКШ
согласно второму определению ИМ (2007):
МРТ + (> 99-ая процентиль X 5) в течение 72 ч

3-е определение (> 99-ая процентиль X 10) за 48 ч

Диагностика ИМ после АКШ с помощью
hscTnT и новых изменений на ЭКГ: связь со смертностью
и валидация всеобщего определения ИМ
Original scientific paper

European Heart Journal
Acute
Cardiovascular
Care



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

Diagnosis of MI after CABG with high-sensitivity troponin T and new ECG or echocardiogram changes: relationship with mortality and validation of the Universal Definition of MI

Tom KM Wang¹, Ralph AH Stewart^{1,2}, Tharumenthiran Ramanathan¹,
Nicholas Kang¹, Greg Gamble² and Harvey D White^{1,2}

European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care
0(0) 1–11

© The European Society of Cardiology 2013

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/2048872613496941

acc.sagepub.com

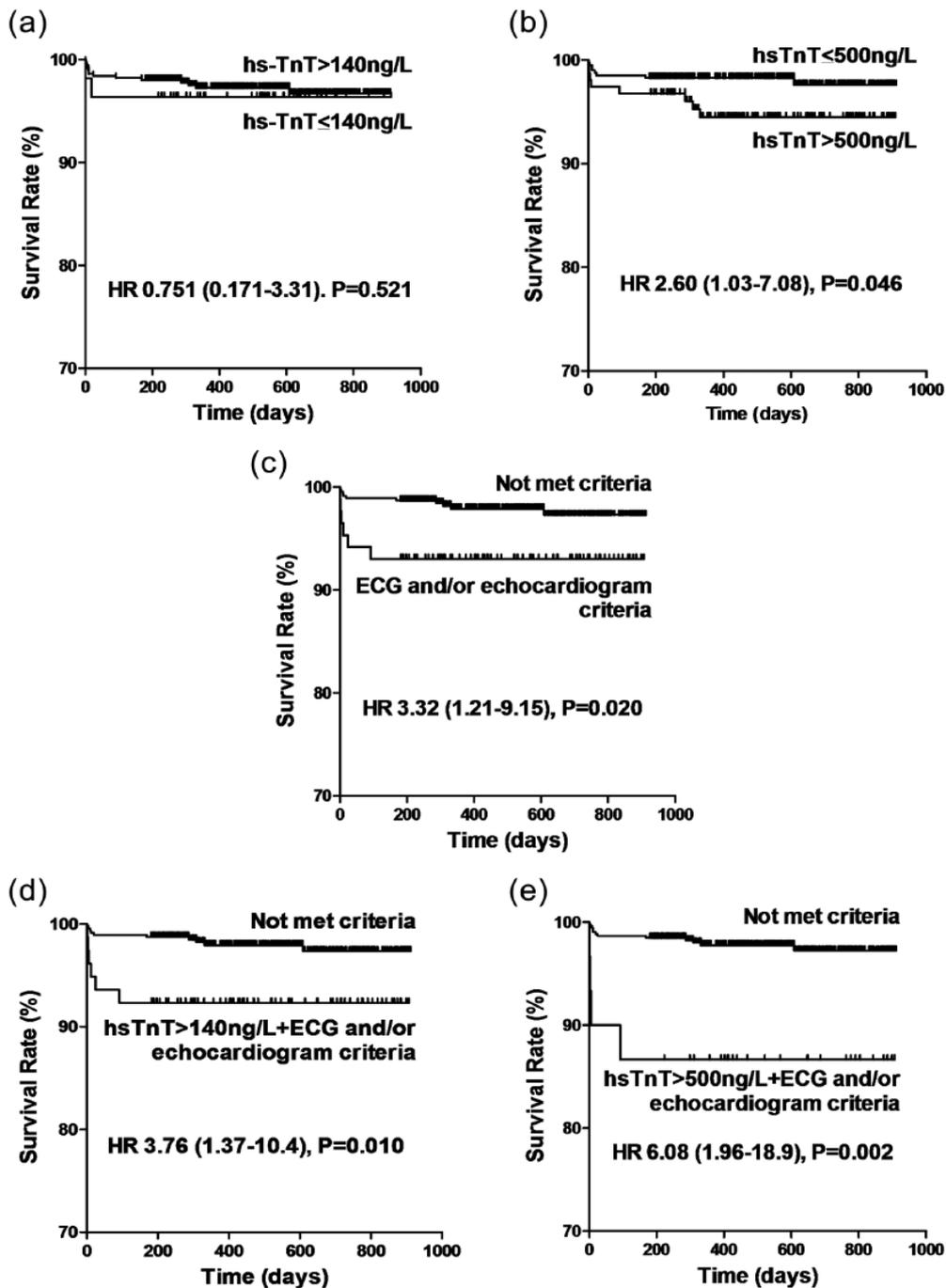


«Данное исследование демонстрирует применимость hscTnT для выявления ИМ (после АКШ) при использовании пограничного значения, составляющего [10 x 99-ая перцентиль] и при обнаружении (соответствующих) признаков при ЭКГ и/или при эхокардиографии.

Диагноз ИМ с помощью (такого) двойного критерия связан с 30-дневной и со среднесрочной смертностью.

Эти результаты валидируют Третье всеобщее определение ИМ, предусматривающее использование hscTnT в качестве биомаркера».

«This study shows the utility of hs-TnT in detecting MI using a cut point of 10-times 99th percentile URL with ECG and/or echocardiographic findings. Diagnosis of MI with dual criteria was related to 30-day and medium-term mortality. These results validate the Third Universal Definition of MI using hs-TnT as the biomarker».



99-ая процентиль – 14нг/л

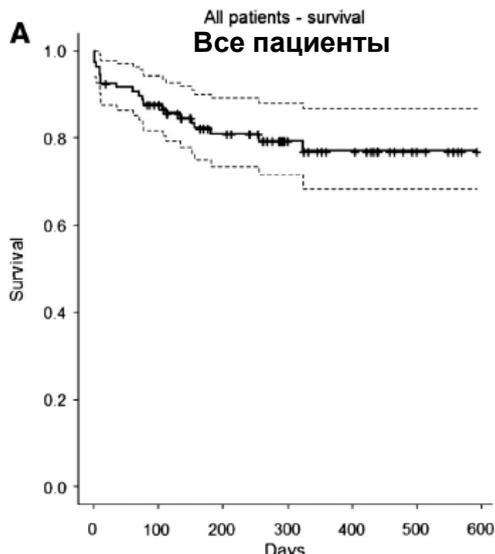
Послеоперационный уровень hscTnT >140 нг/л (> 10 x 99-ая процентиль) обнаружен у 90% пациентов,

hs-TnT >500 нг/л (> 36-х 99-ая процентиль) – у 29% пациентов.

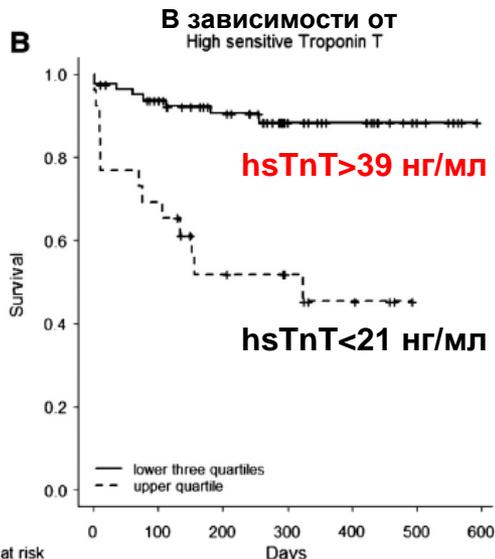
Согласно третьему определению ИМ 14% (78/560) пациентов имели ИМ типа 5.

Двойной критерий (> 10 x 99-ая процентиль) ЭКГ/эхокардиография - самый сильный предиктор 30-ти дневной и среднесрочной смертности

Предпроцедурный hscTn предсказывает выживаемость после транскатетерной имплантации аортального клапана



Выживаемость, %



107 пациентов, (возраст 81,63 ($\pm 6,34$) лет,
измерение hsTnT и NTproBNP
за 24 ч до процедуры.
Наблюдение - 249 (± 158) дней.

Смертность за период наблюдения - 19,6%.
30-ти дневная смертность - 7,5%.

Медианный уровень hsTnT -
23,5 нг/мл (IQR 12,9 - 48,4 нг/мл).

При hscTnT в верхней квантили (36 - 48 нг/мл)
отношение риска смерти - 6,06 (2,51-14,64)
При NTproBNP в верхней квантили - 2,37 (1,0-5,64)

Frank D, Stark S, Lutz M. et al. Preprocedural high-sensitive troponin predicts survival after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Int J Cardiol. 2013 Sep 8.

Пред- и после операционные уровни hscTnT: прогноз неблагоприятных исходов

455 пациентов, плановая кардиохирургия
(аорта, клапаны, периферические сосуды,
каротида), наблюдение 30 дней,

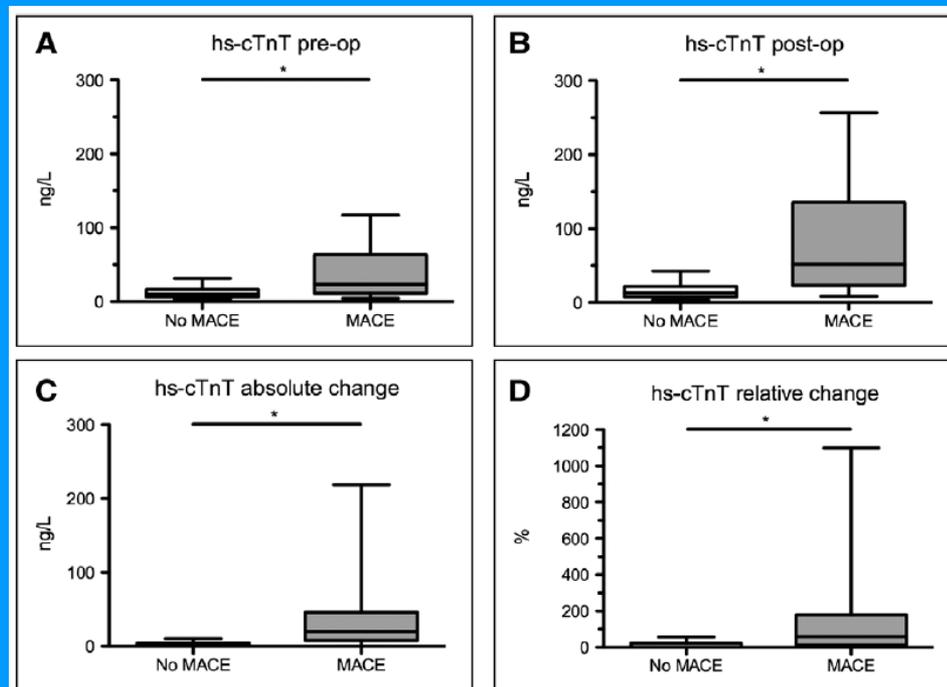
фиксируют главные неблагоприятные
кардиальные события

major adverse cardiac events (MACEs)

Предоперационный hscTnT > 17,8 нг/л
и повышение после операции > 6,3 нг/л
связаны с риском неблагоприятных исходов

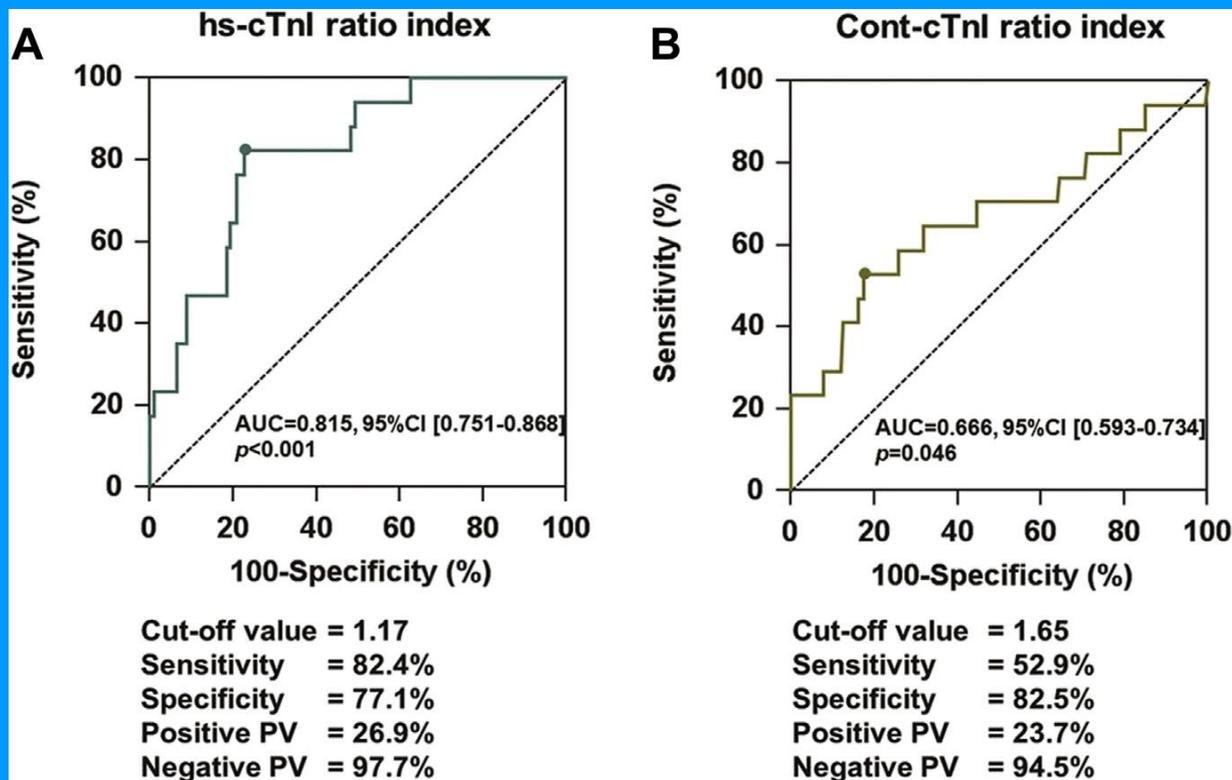
Клиническое значение:

- 1) пред- и после операционные выявление
пациентов с высоким риском
неблагоприятных исходов
- 2) показание для назначения
кардиопротективной терапии
- 3) показания для перевода пациента в ОИТ
или для выписки



Gillmann HJ et al. Perioperative levels and changes of high-sensitivity troponin T are associated with cardiovascular events in vascular surgery patients. Crit Care Med. 2014 Jun;42(6):1498-506

hsTnI: мониторинг субклинического отторжения кардио трансплантата

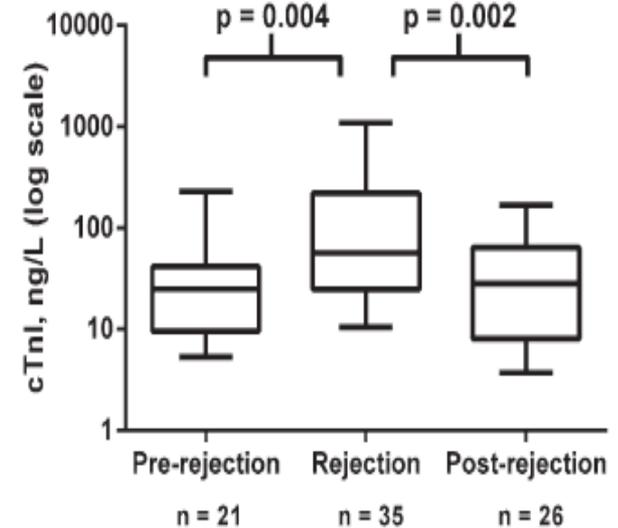
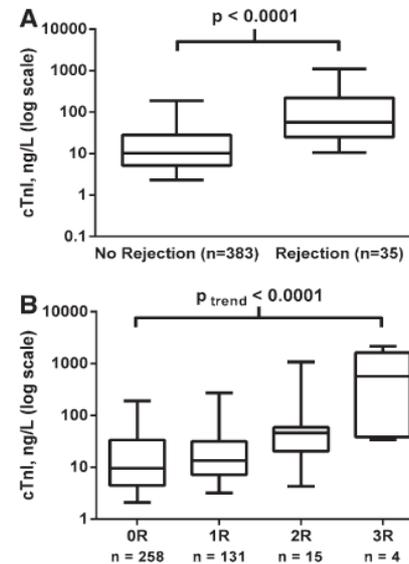
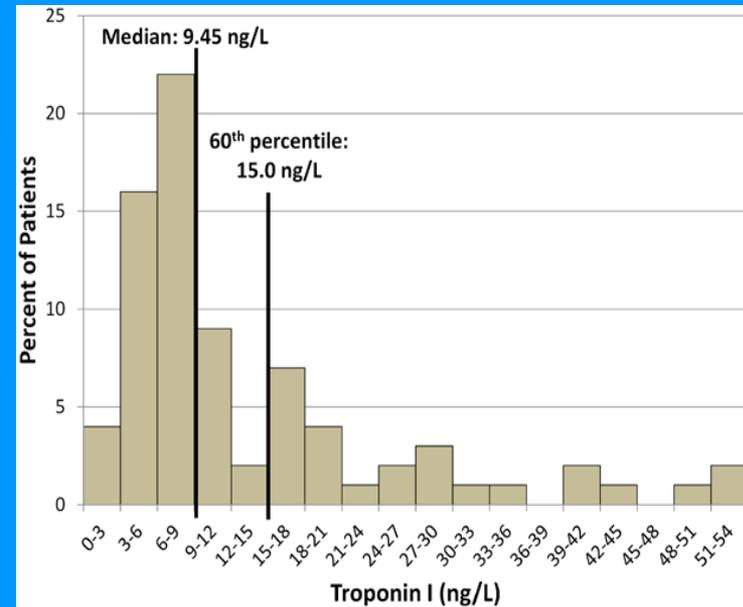


hs-cTnI value greater than the average values of hs-cTnI measured at the time of nonrejection episode might suggest an acute rejection episode. Absolute values of hs-cTnI were neither diagnostic nor related to acute rejection.

Ahna KT et al. Usefulness of High-Sensitivity Troponin I for the Monitoring of Subclinical Acute Cellular Rejection After Cardiac Transplantation.

Transplantation Proceedings, 2015, 47, 504-510

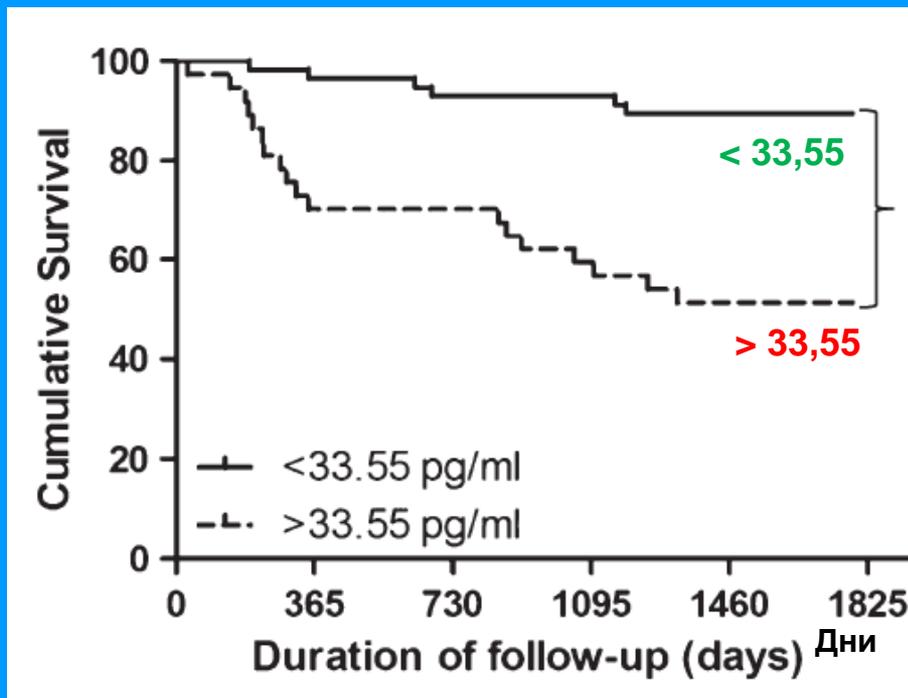
hsTnI : скрининг острого отторжения у пациентов с кардиотрансплантатом



Patel PC et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay to Screen for Acute Rejection in Patients With Heart Transplant. *Circ Heart Fail.* 2014;7:463-469

Уровни hscTnT (пг/мл) после трансплантации сердца

Выживаемость



После трансплантации сердца кардиомаркеры повышены в течение нескольких недель из-за «протекания» мембран донорского органа.

141 реципиент,
контрольная группа 40.

Через 6 недель после операции у пациентов с уровнями

hscTnT 156 ± 203 пг/л

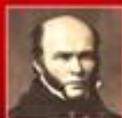
против 29 ± 21 пг/л

в течение следующего 1 года имел место летальный исход.

Уровень hscTnT $\geq 33,55$ пг/л/ 6 недель – предиктор летальности в течение 1 года, чувствительность 90,1%, специфичность – 70,97%.

У пациентов при hscTnT $< 33,55$ пг/л/6 недель лучшая выживаемость.

«Повышенный уровень hscTnT, измеренный через 6 недель после операции, – сильный и независимый предиктор риска летальности после трансплантации сердца»



Новости

[СМИ о нас](#)

[План научно-практических мероприятий](#)

[Контакты для прессы](#)

Пресс-центр

Новости [СМИ о нас](#)



[В Пироговском Центре состоялась Президентская конференция](#)

7 октября 2013 года в конференц-зале Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова прошла традиционная президентская конференция, в рамках которой были представлены отчеты о научных командировках сотрудников, продемонстрированы уникальные клинические наблюдения из практики специалистов НМХЦ им. Н.И. Пирогова.



[В Пироговском Центре состоится вторая научно-практическая конференция «Чрескожные и эндоскопические малоинвазивные технологии в многопрофильном стационаре: традиции и тенденции»](#)

7 ноября 2013 года в Национальном медико-хирургическом Центре им. Н.И. Пирогова состоится вторая научно-практическая конференция «Чрескожные и эндоскопические малоинвазивные технологии в многопрофильном стационаре: традиции и тенденции».



[В Институте хирургии им. А.В. Вишневского состоялось 2695-е заседание Московского Общества хирургов](#)

3 октября 2013 г. в Институте хирургии им. А.В. Вишневского состоялось 2695-е заседание Московского Общества хирургов, посвященное хирургическому лечению колоректальных опухолей.

02.10.2013

В Пироговском Центре прошел научно-практический семинар с международным участием «Биохимические маркеры повреждения миокарда: значение для хирургии»

1 октября 2013 года в конференц-зале клиники грудной и сердечно-сосудистой хирургии им. Св. Георгия состоялся научно-практический семинар с международным участием «Биохимические маркеры повреждения миокарда: значение для хирургии».

Программа семинара включала доклады отечественных и зарубежных специалистов:

1. **«Иммунохемилюминесцентный экспресс-анализатор PATHFAST (международная практика применения)»**
Докладчик: господин Keiichiro Sano, генеральный менеджер Mitsubishi Chemical Europe GmbH, Düsseldorf, Германия)
2. **«Высокочувствительные тропонины в диагностике инфаркта миокарда»**
Докладчик: Доктор Ralf Thomae, генеральный менеджер Mitsubishi Chemical Europe GmbH, Munich, Германия)
3. **«Высокочувствительные тропонины при кардиальной и некардиальной патологии»**
Докладчик: к.б.н. В.В. Вельков, директор по науке ЗАО «ДИАКОН»
4. **«Опыт применения высокочувствительных тестов на сердечный тропонин I и тестов на ргс BNP в Пироговском Центре»**
Докладчик: А.В. Вахляев, НМХЦ им. Н.И. Пирогова

В ходе семинара специалисты смогли задать вопросы, обменяться мнениями по данной проблематике, наметить перспективы внедрения метода в клиническую практику.





Национальный медико-хирургический центр
им. Пирогова, отделение для больных
после баллонной ангиопластики, ЧКВ, АКШ



Иммунохемилюминисцентный Экспресс – анализатор PATHFAST®

Точное количественное измерение
в цельной крови, сыворотке и плазме за
15 минут

hsTnI - высокочувствительный тропонин,

hs CRP - высокочувствительный CRP,

NTproBNP,

Д-димер

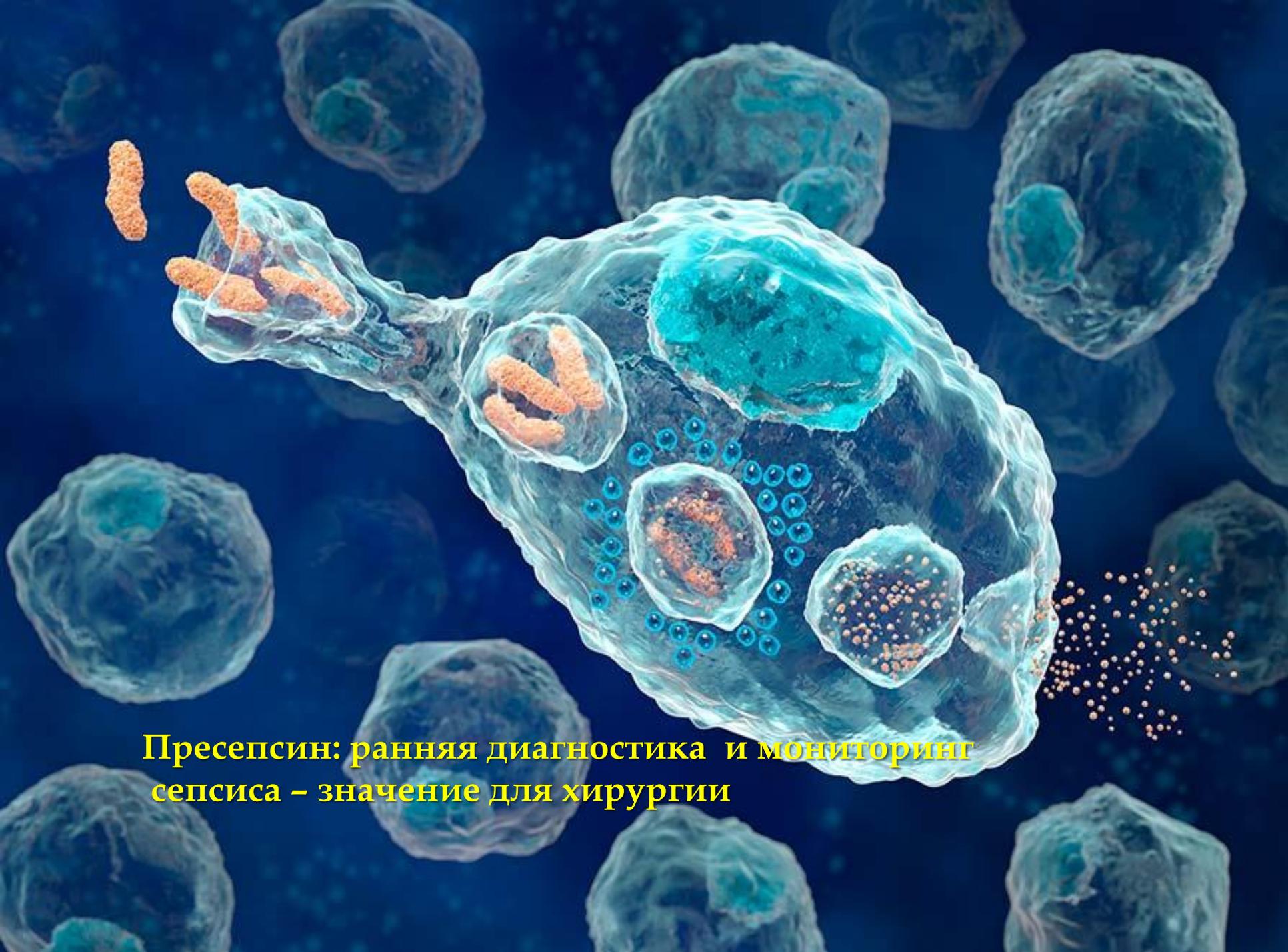
ККМБ, Миоглобин,

Пресепсин

ХГЧ – диагностика беременности в критических состояниях

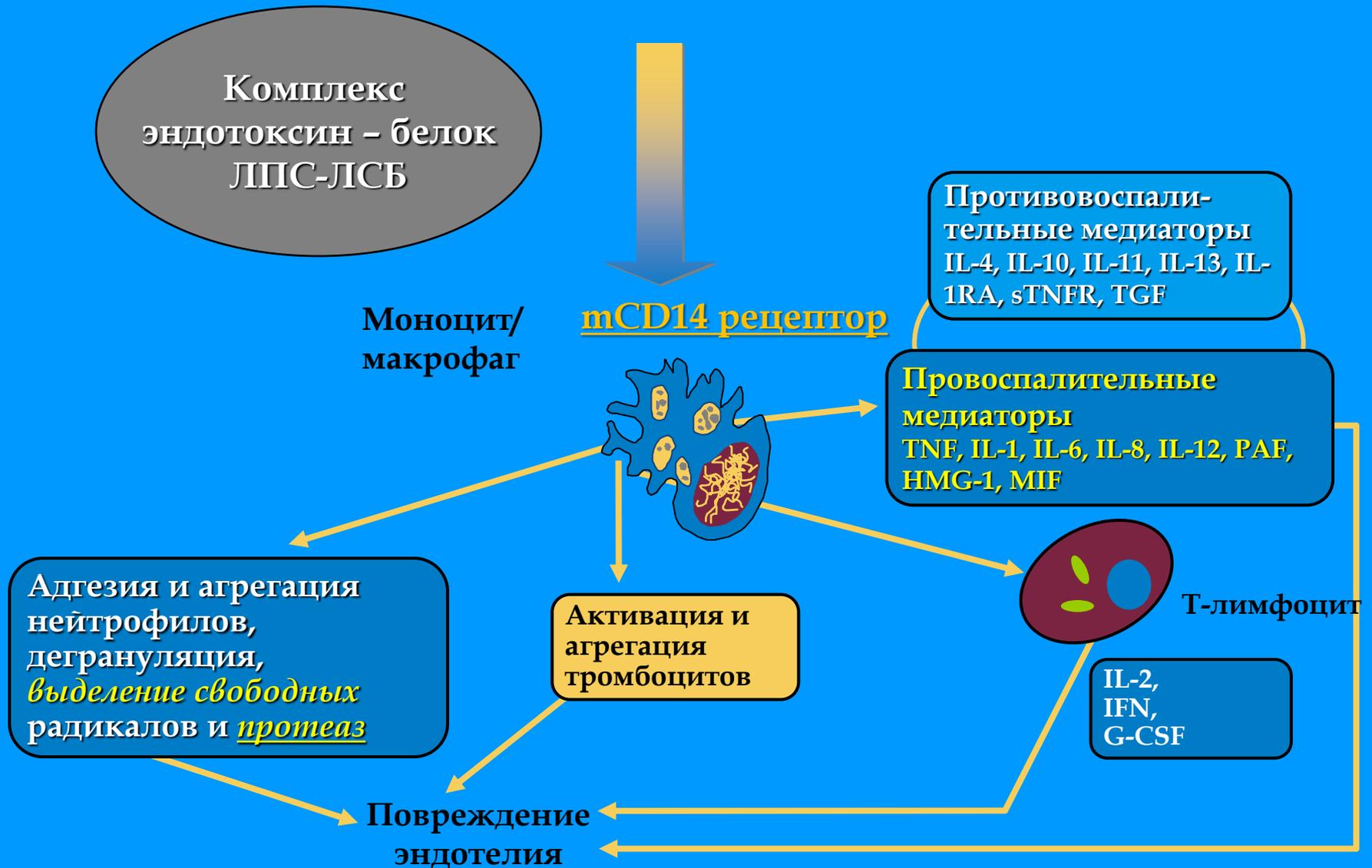
Один анализ – один картридж

Одновременное измерение – 6 картриджей

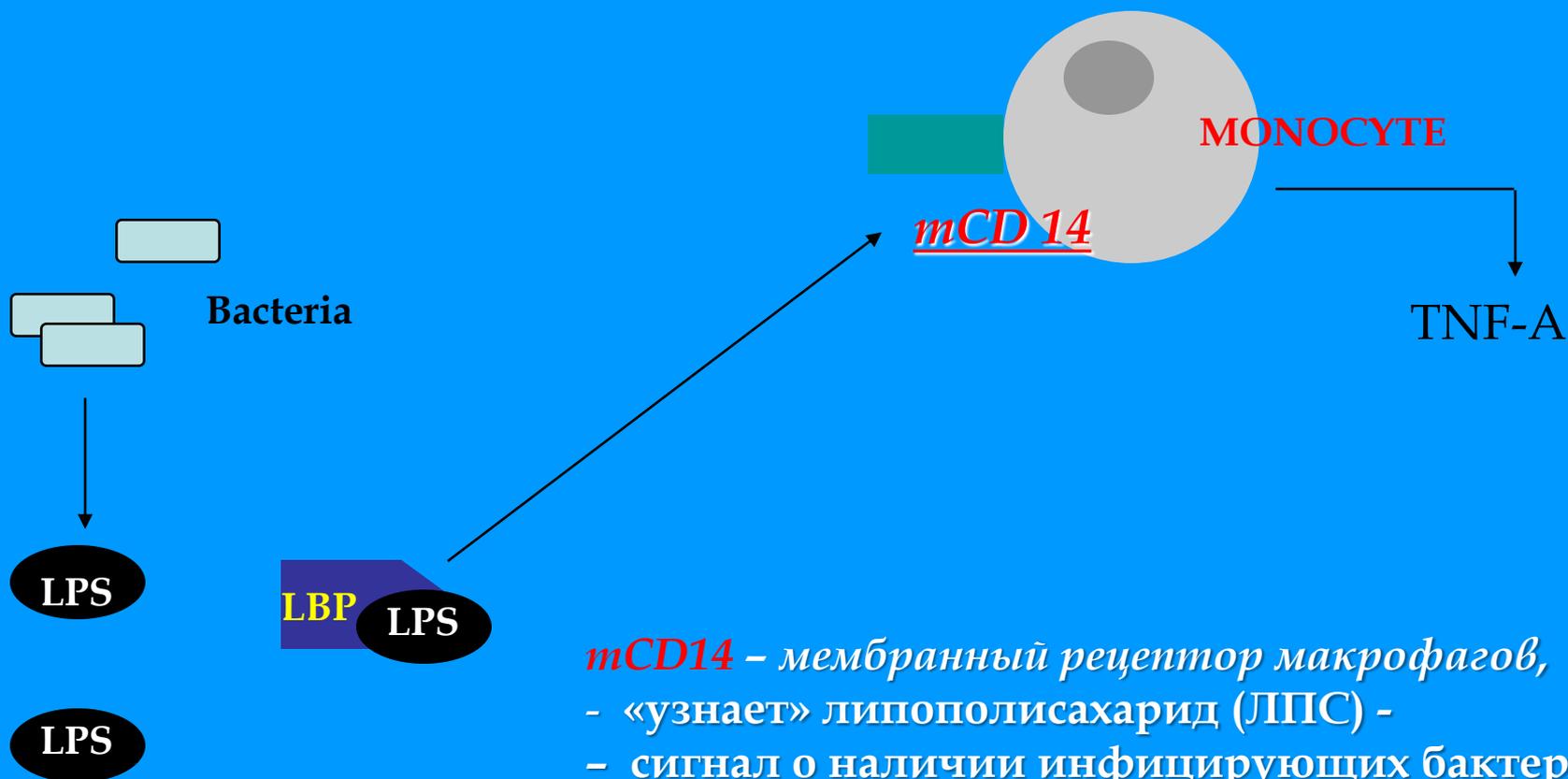


Пресепсин: ранняя диагностика и мониторинг сепсиса – значение для хирургии

Воспаление и сепсис



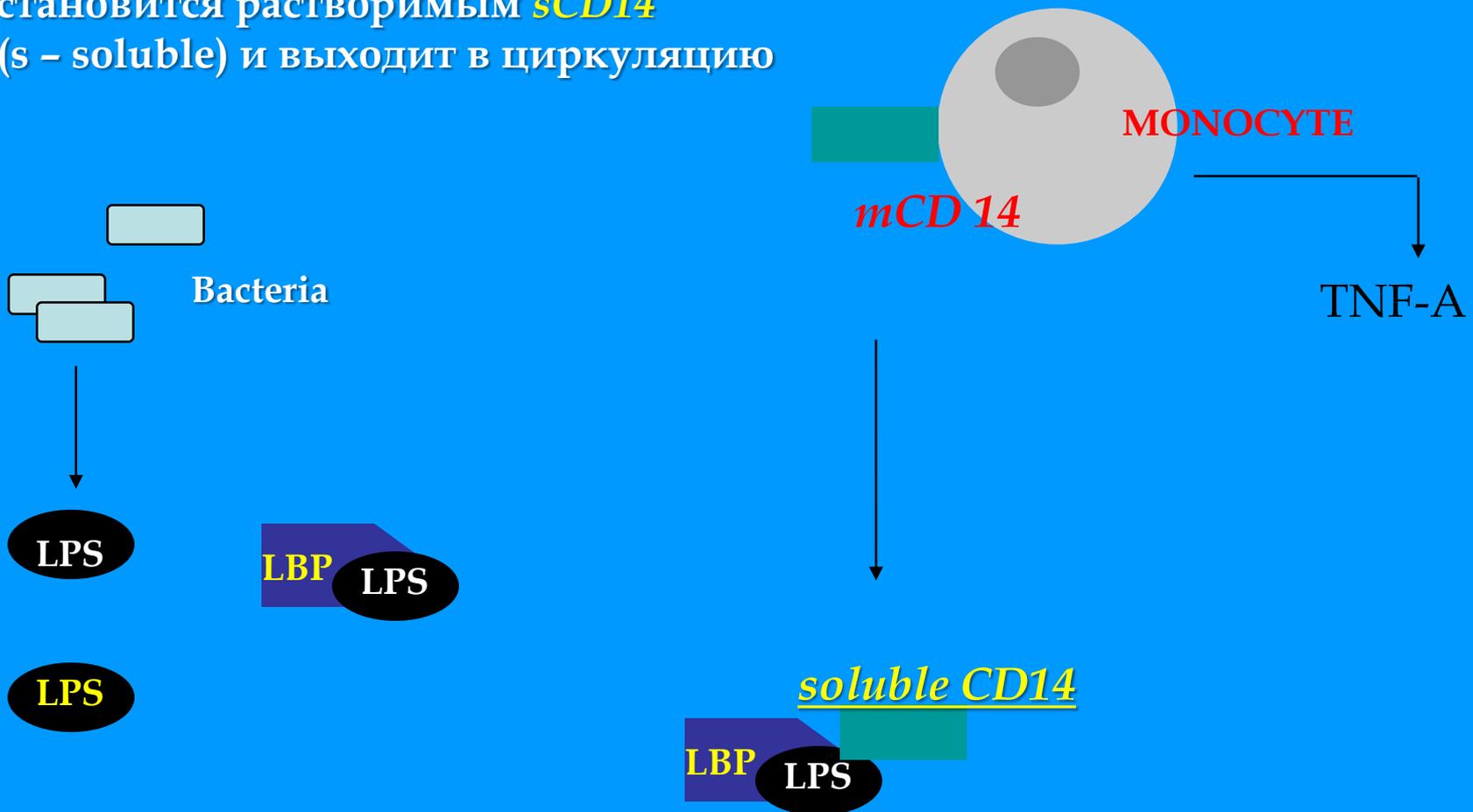
Как образуется пресепсин



mCD14 – мембранный рецептор макрофагов,
- «узнает» липополисахарид (ЛПС) -
- сигнал о наличии инфицирующих бактерий,
- активирует систему неспецифического иммунитета и воспалительный процесс

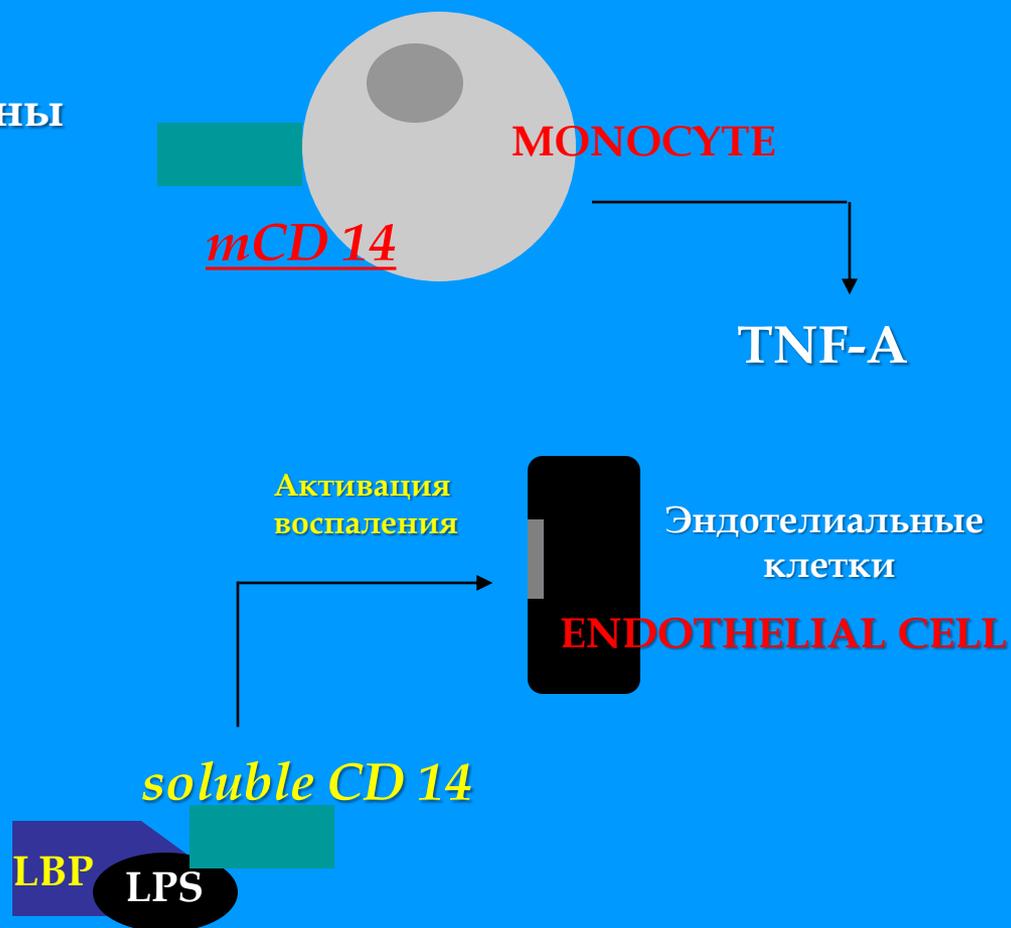
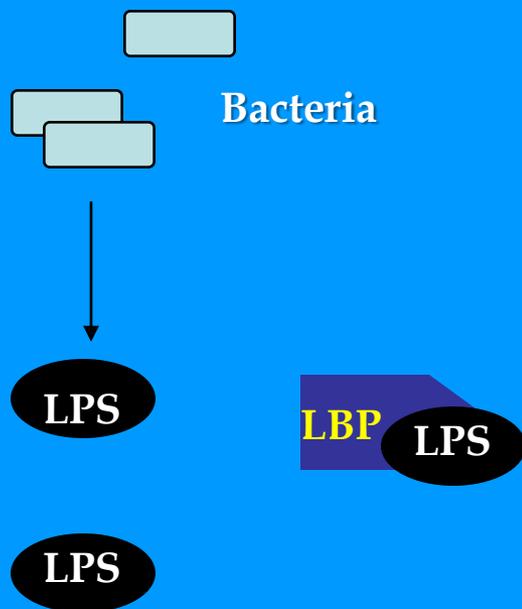
Как образуется пресепсин

После активации воспаления *mCD14* отсоединяется от мембраны, становится растворимым *sCD14* (s – soluble) и выходит в циркуляцию



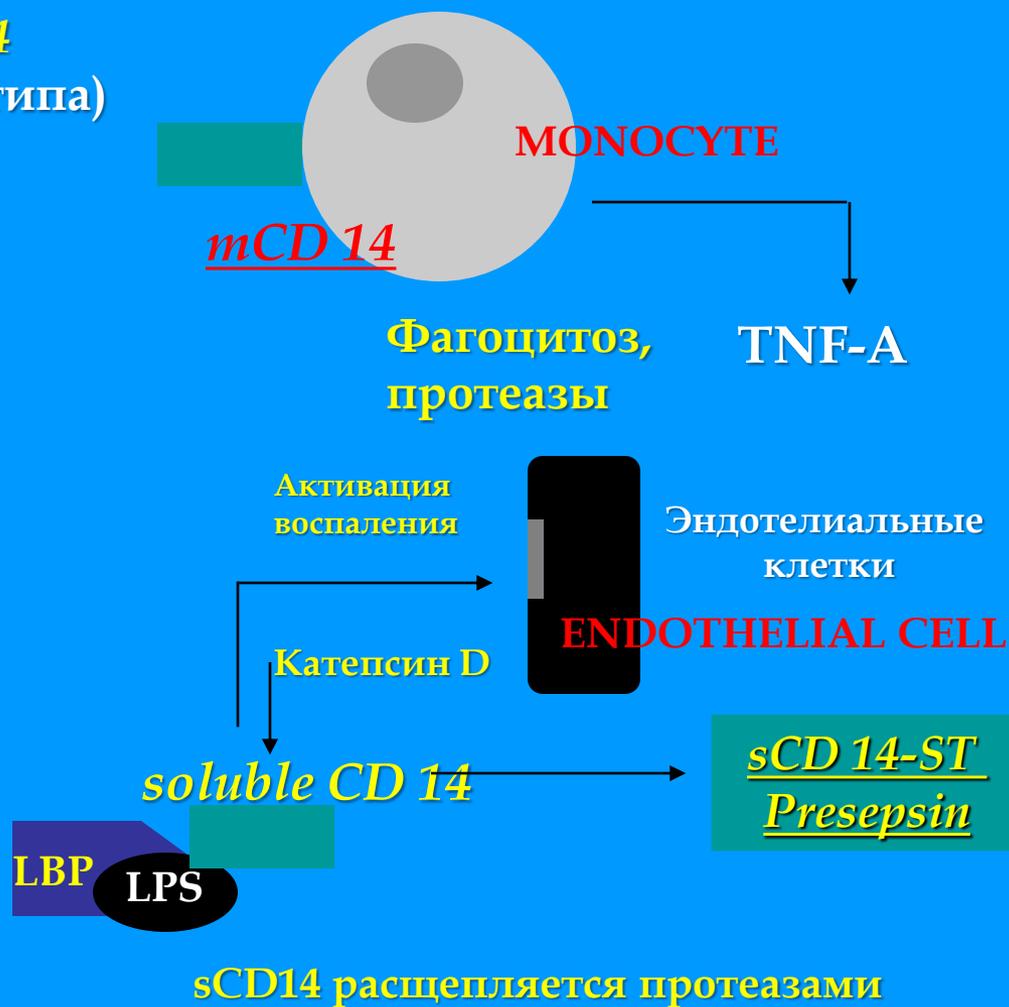
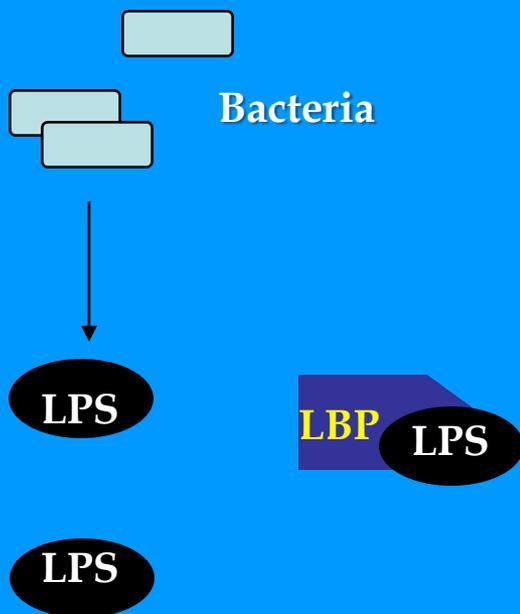
Как образуется пресепсин

sCD14 индуцирует воспаление в эндотелиальных и др. клетках, не имеющих *mCD14* и не реагирующих на эндотоксины



Пресепсин - маркер фагоцитоза живых бактерий

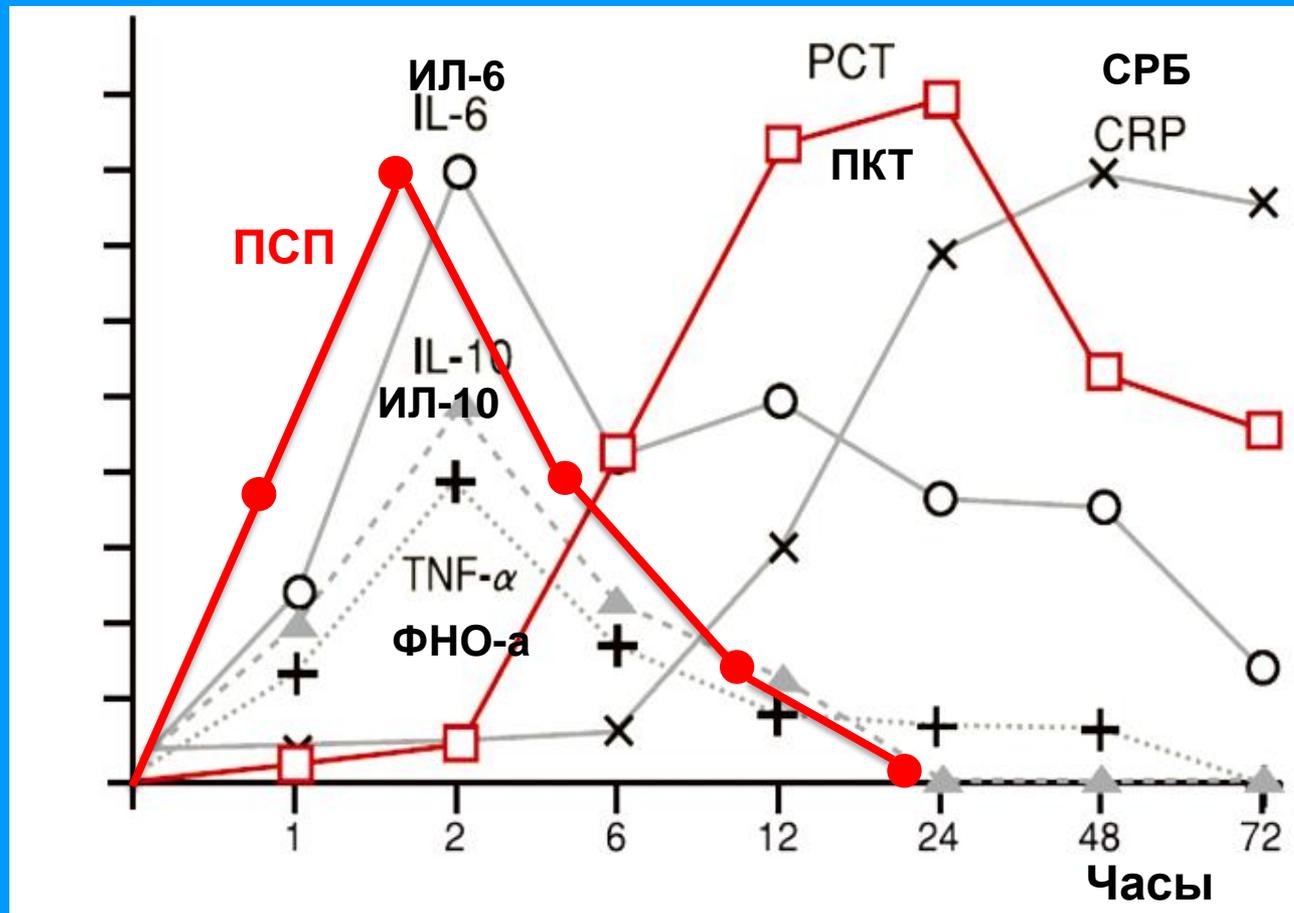
После активации фагоцитоза лизосомальные протеиназы (катепсин D) расщепляют *sCD14* с образованием фрагмента (субтипа) *sCD14-ST* - ПРЕСЕПСИНА



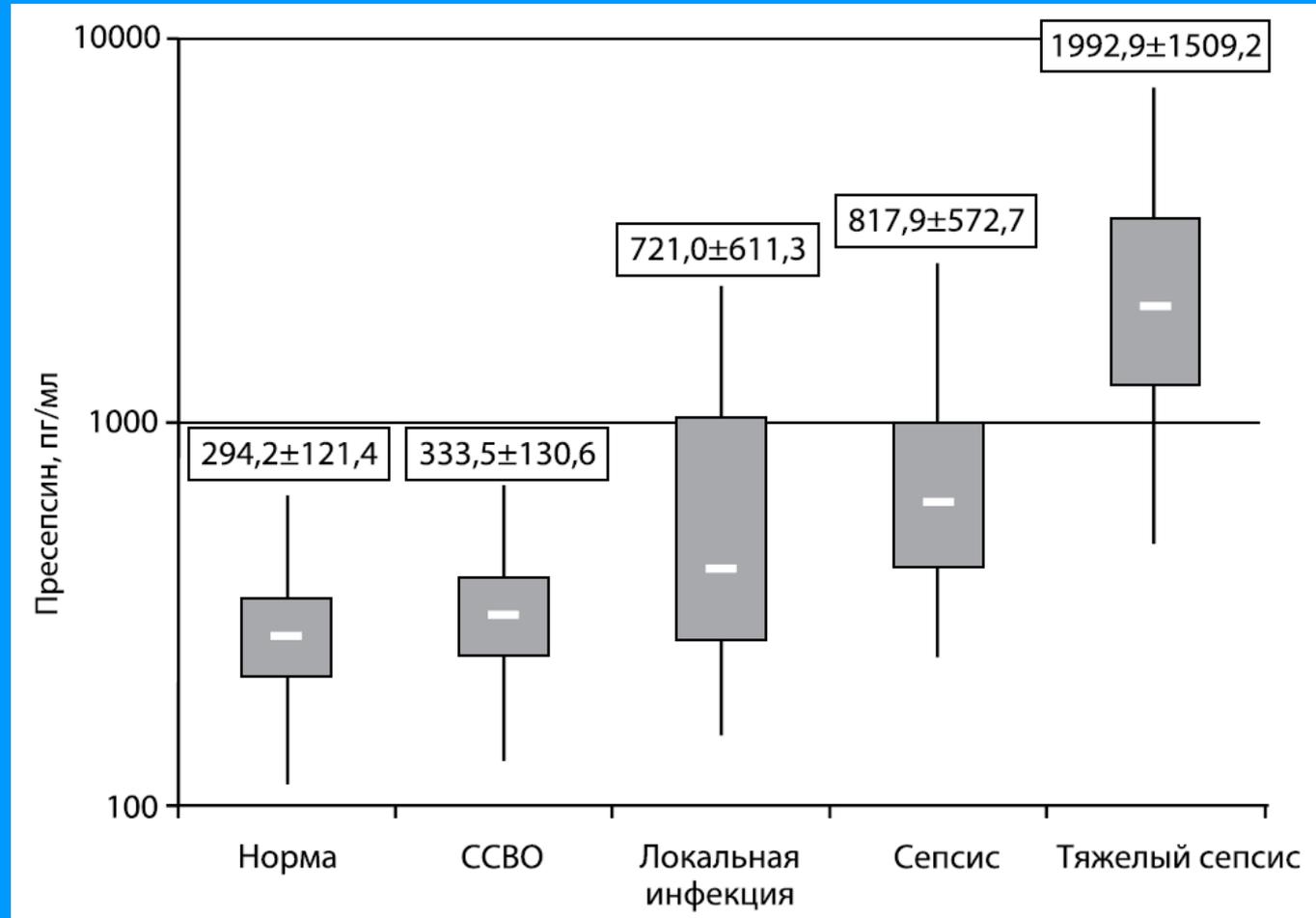
Динамика пресепсина при развитии сепсиса

Пресепсин резко повышается перед повышением ИЛ-6, ПКТ и СРБ
Не индуцируется препаратами ЛПС

Концентрация в крови



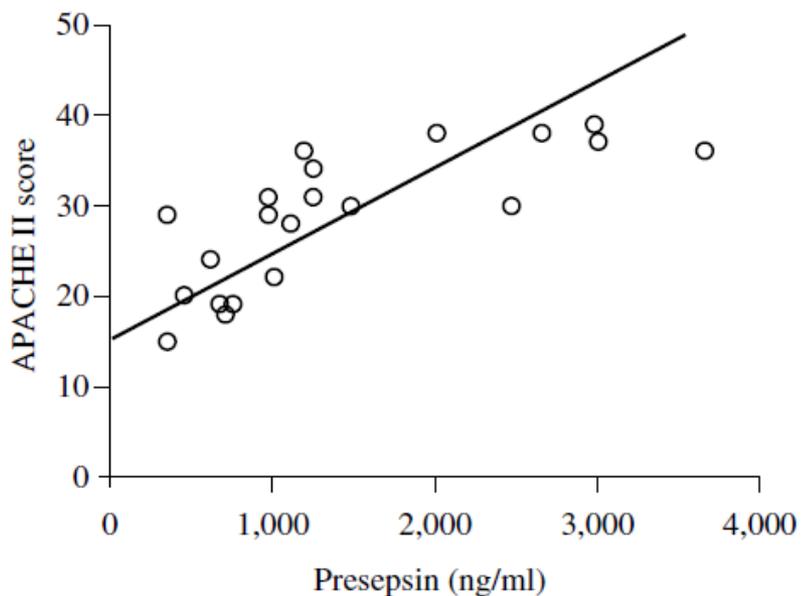
ПСП при разных патологических состояниях



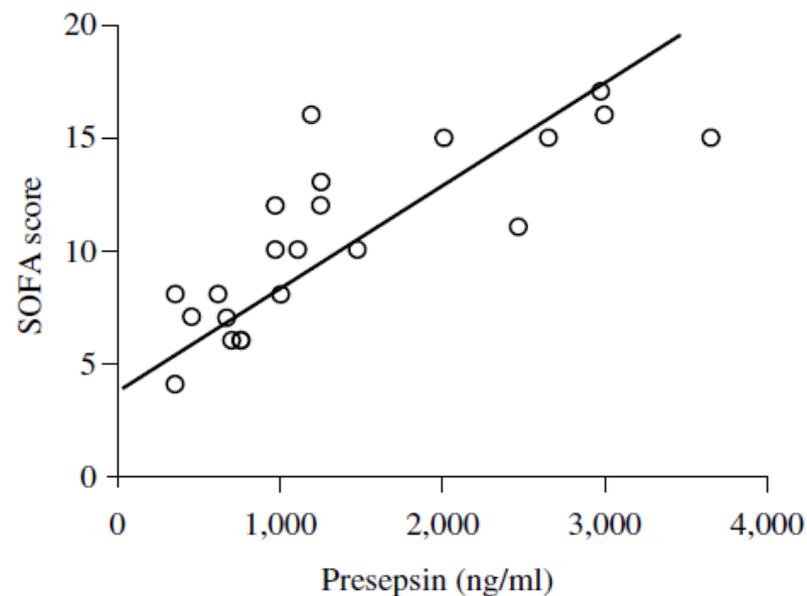
Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother.* 2011;17(6):764-9.

Связь между уровнями пресепсина и показателями по шкале APACHE II и SOFA

APACHE II



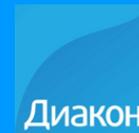
SOFA



APACHE II - шкала оценки острых и хронических функциональных изменений

SOFA - шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом / Динамическая оценка органной недостаточности

ПСП: специфичность к различным инфекциям



Чувствительность ПСП, ПКТ и ИЛ-6 к типу инфекции

Тип инфекции	ПСП, 600 пг/мл		ПКТ, 0,5 нг/мл		ИЛ-6, 100 пг/мл	
	%	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО
Грам +	95,5	21/22	95,5	21/22	100	22/22
Грам -	77,8	28/36	86,1	31/36	88,9	32/36
Смешанная, Грам +/-	94,7	18/19	94,7	18/19	89,5	17/19
Смешанная, бакт.- грибковая	100	1/1	100	1/1	100	1/1
Неизвестная этиология	89,2	33/37	75,7	28/37	67,6	25/37
ВСЕГО	87,8	101/115	86,1	99/115	84,3	97/115
			При Грам +		При Грам -	
Уровни ПСП, пг/мл			2 881 ± 437		2 641 ± 370	
Чувствительность ПСП, %			95,5%		77,8%	

При вирусных инфекциях ПСП не повышается

Динамика пресепсина (А) и прокальцитонина (В) при антимикробной терапии у пациентов с неблагоприятным и благоприятным исходом

Clinical Utility of PATHFAST Presepsin in Septic Patients Admitted to the Emergency Room

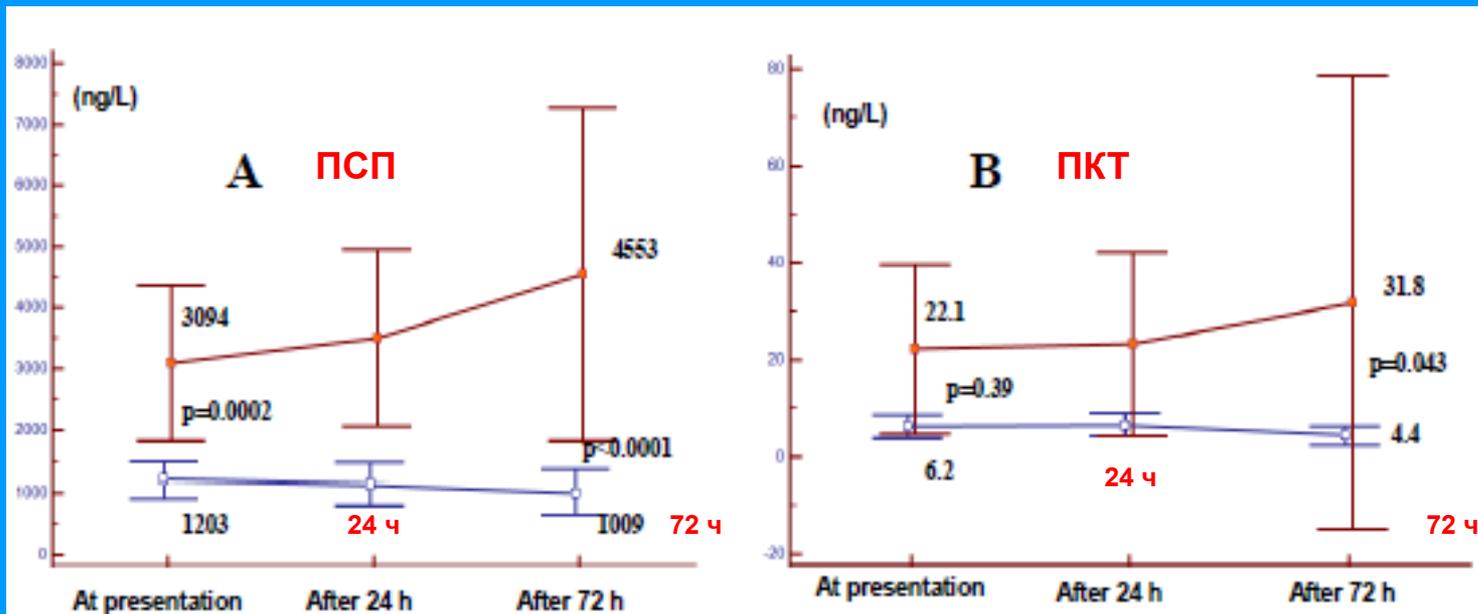
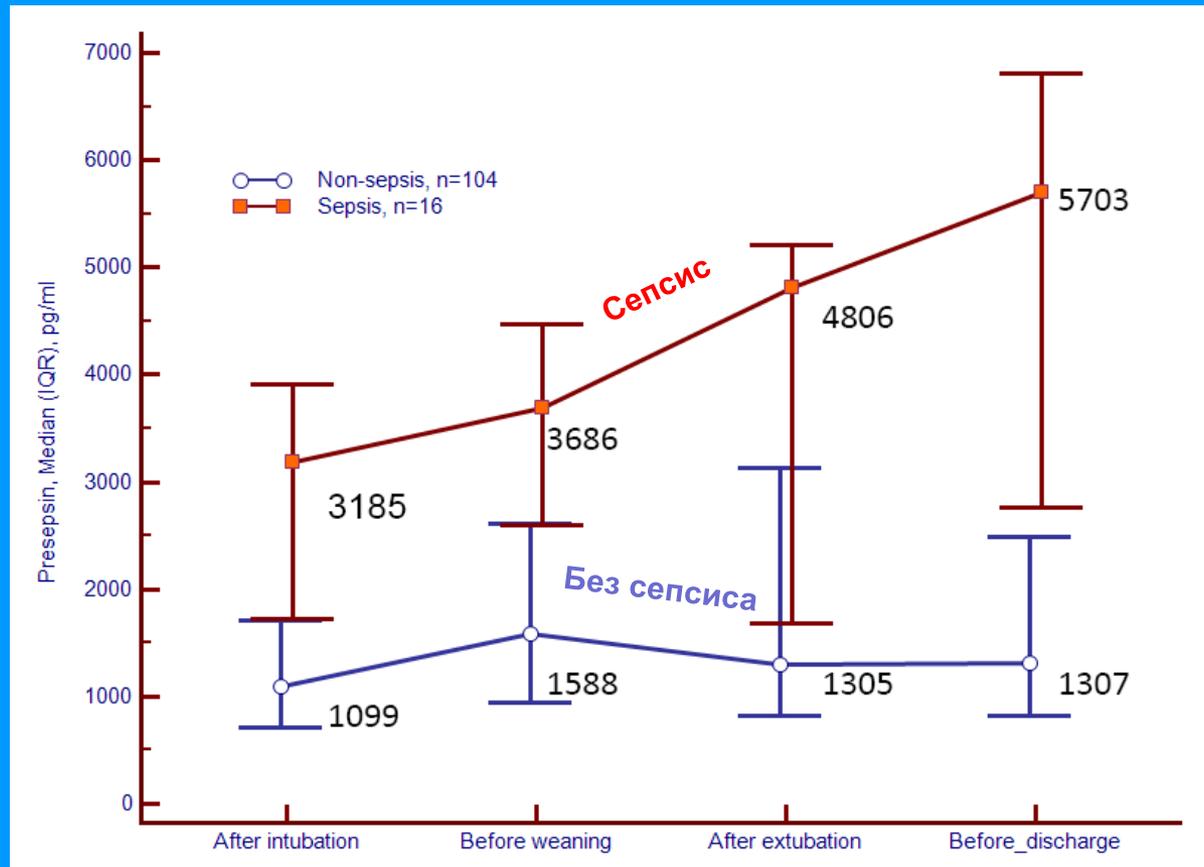


Fig. 2: Course of presepsin (A) and PCT (B) during microbial therapy in patients with worse outcome (red line, N=36) and favourable outcome (blue line, N=104) (mean values, error bars: 95% CI)

ПСП – маркер для выявления и мониторинга сепсиса при ИВЛ

Развитие сепсиса при ИВЛ связано с высоким риском летальности.

Пресепсин, пг/мл



Пациенты с таким риском должны быть выявлены на самых ранних стадиях.

Пресепсин – маркер развития септической полиорганной недостаточности

Многоцентровое исследование, 997 пациентов, поступивших в 40 различных ОИТ с признаками сепсиса и септического шока

ПСП при поступлении у всех пациентов - 946 (492-1887) пг/мл,

3 группы пациентов согласно терцилям ПСП (пг/мл) :

1. <597; 2. 597–1397; 3. >1397

Высокий ПСП при поступлении наиболее сильно связан с последующим:

- Повышением сывороточного креатинина,
- Повышением лактата
- Снижением гемоглобина,
- Снижением выхода мочи,
- Развитием иммунодефицитности (распространением инфекции из первичного очага или иммунным параличом)

Мониторинг ПСП в первые 7 дней – хороший индикатор:

- эффективности антибиотикотерапии
- длительности антибиотикотерапии

Исходные уровни ПСП определяют тяжесть полиорганной недостаточности и прогноз

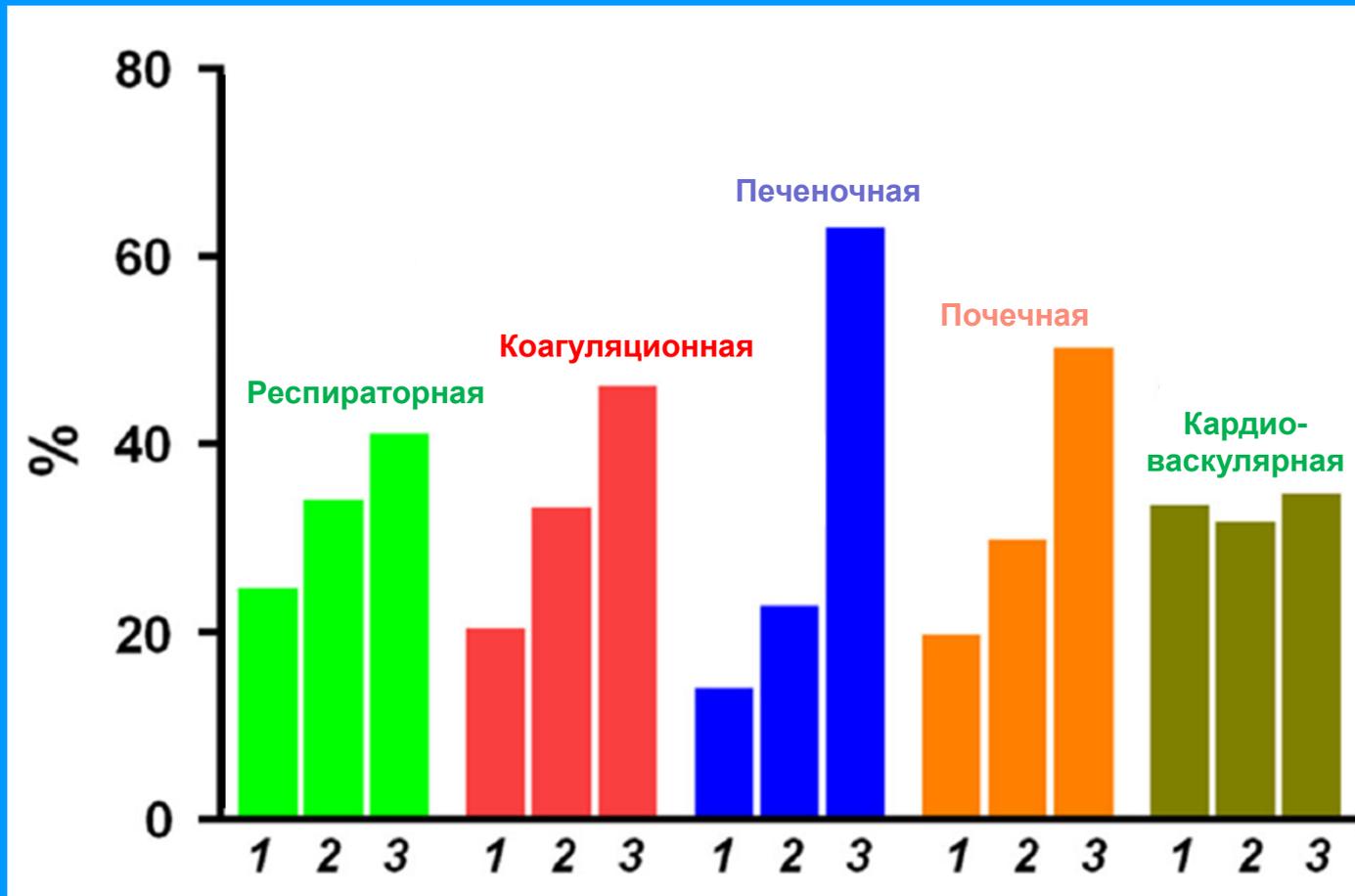
Уровни ПСП пг/мл, терцили	<597	597-1397	>1397
Положительные гемокультуры, (%)	22,5	30,3	42,3
SOFA , баллы	4,0-7,0	5,0-9,0	7,0-11,0
Шок , (%)	47,2	59,7	62,3
Внутрибольничная смертность, (%)	13,1	33,4	43,1
90-дневная смертность, (%)	24,8	33,9	58,4
ИВЛ, (%)	75,3	80,9	81,8
Иммунодефицитность, (%)	8,1	15,3	15,4
Креатинин сыворотки, мг/дл	1,23 ± 0,87	1,82 ± 1,45	2,88 ± 1,91
Выход мочи, мл/ч	88,1 ± 70,8	83,1 ± 74,1	56,1 ± 60,8
Гемоглобин, г/дл	11,4 ± 2,1	10,9 ± 1,9	10,5 ± 1,8
Лактат, ммоль/л	2,5 ± 2,1	3,3 ± 2,9	3,8 ± 3,0
Билирубин сыворотки, (мг/дл)	0,96 ± 0,87	1,18 ± 1,07	2,00 ± 3,03
Количество тромбоцитов, (10 ⁹ /л)	215,7 ± 131,5	181,4 ± 117,9	167,0 ± 135,6

Masson S et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial. Intensive Care Med. 2014 Oct 16.

Исходные уровни ПСП и тяжесть органной недостаточности

Терцили, (пг/мл): 1. <597; 2. 597-1397; 3. >1397

Пациенты с органной недостаточностью



Masson S et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial.

Intensive Care Med. 2014 Oct 16

Диагностическая панель для определения риска развития сепсиса, осложненного ДВС синдромом.

20-40% случаев сепсиса связаны с развитием ДВС синдрома.

Смертность: от сепсиса – 30-50%, от сепсиса + ДВС – 63%

82 пациенте, поступившие в ОНТ.

Проверялись параметры:

Воспаления:

ПСП, ПКТ, ИТЛ-6, СРБ, лейкоциты,

Коагуляции и фибринолиза:

антитромбин, протеин С (активность), Д-димер, тромбомодулин,

тромбоциты, протромбиновое время

Панель: пресепсин - протеин С

выявляет пациентов с риском развития сепсиса,
осложненного ДВС

Пограничные уровни (AUC~ 0.9)

Сепсис без ДВС ПСП – 647 пг/мл, Протеин С – 47%

Сепсис + ДВС ПСП – 899 пг/мл, Протеин С – 55%

Ishikura H et al, New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a prospective single-center observational study. Crit Care. 2014 Jan 20;18(1):R19.

Диагностические уровни для выявления сепсиса и риска развития септического ДВС синдрома

Пограничные уровни для диагностики сепсиса

	AUC ROC	Cut-off	Чувствительность, %	Специфичность, %
ПСП (пг/мл)	0,89	685	79,5	83,3
ПКТ (нг/мл)	0,85	1,0	76,8	75,9
ПСП+ПКТ	0,91		86,6	82,3

Пограничные уровни для оценки развития ДВС

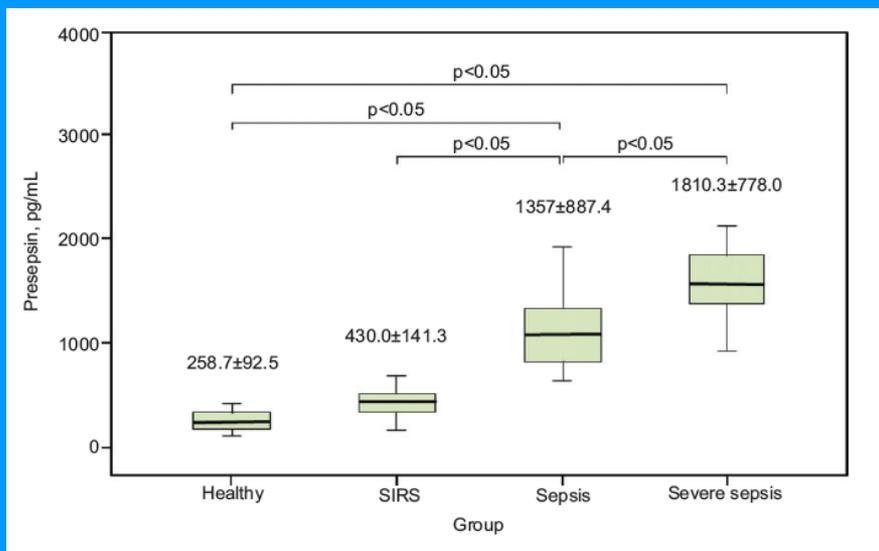
	AUC ROC	Cut-off	Чувствительность, %	Специфичность, %
ПСП (пг/мл)	0,8	1091	72,1	75,8
ПКТ (нг/мл)	0,77	4,7	77,5	63,8
Д-димер (мкг/мл)	0,81	10,0	84,8	67,6
Тромбоциты (п/мкл)	0,82	0,5x10 ⁴	2,9	60,5

Takahashi G et al. Presepsin in the prognosis of infectious diseases and diagnosis of infectious disseminated intravascular coagulation: A prospective, multicentre, observational study. Eur J Anaesthesiol. 2014 Nov 9. [Epub ahead of print]

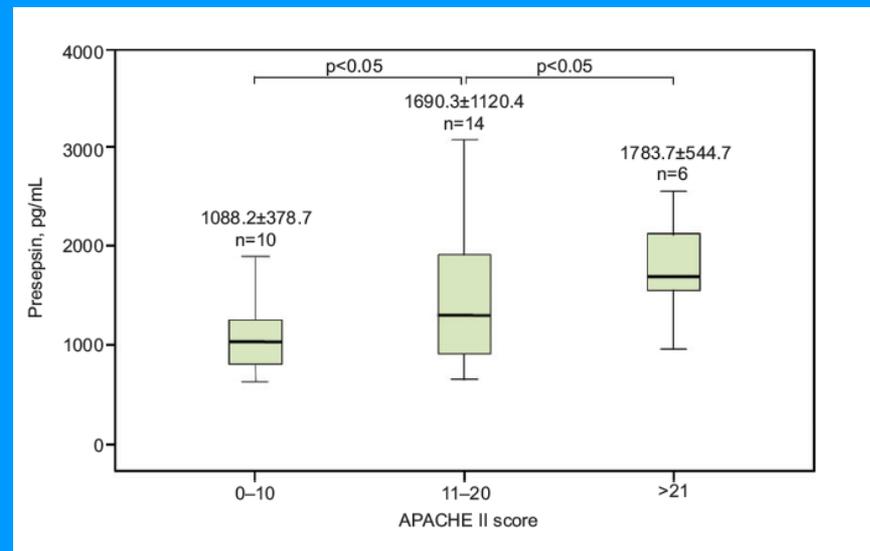


Ранняя диагностика и оперативный мониторинг хирургического сепсиса

Пресепсин в *пред*операционной диагностике абдоминального сепсиса



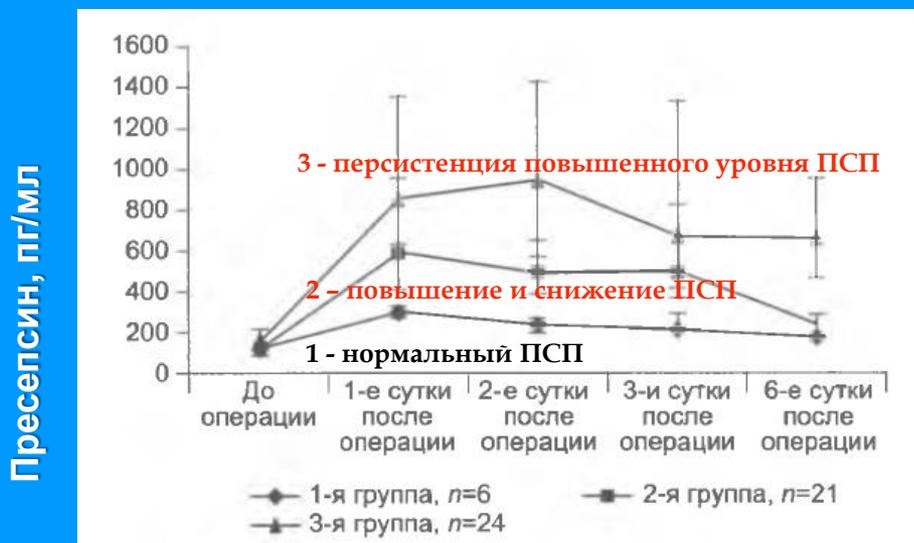
Предоперационные уровни ПСП при поступлении с признаками острой абдоминальной патологии



Корреляция между уровнями ПСП и показателями по шкале APACHE II

Диагностический уровень	Чувствительность	Специфичность
ПСП - 630 пг/мл	100%	98%
ПКГ - 0,494 нг/мл	87%	97%

Динамика периоперационных уровней пресепсина у кардиохирургических больных



«Повышенный ПСП в периоперационном периоде ассоциируется с риском развития инфекции, причем наиболее неблагоприятным является вариант персистенции супранормальных концентраций ПСП в крови, при котором инфекционные осложнения развиваются более чем у половины больных. Также повышение уровня ПСП вне зависимости от типа его последующей динамики связано с увеличением риска неблагоприятного исхода...

В 3-ю группу вошло 5 из 6 случаев, когда уровень ПСП был выше нормы до операции. При этом инфекционные осложнения развились у 3 (60%) больных, умер 1 – 20%».

Пограничные предиктивные значения септических осложнений:

- для ПСП (702 пг/мл) в первые послеоперационные сутки : чувствительность – 72%, специфичность – 66%,
- для ПКТ (3,3 нг/мл) – на вторые сутки - чувствительность – 0,82, специфичность – 0,79;

ПОПОВ Д.А., ПЛЮЩ М. Г., ОВСЕЕНКО С. Т., АБРАМЯН М. В., ПОДЩЕКОЛДИНА О. О., ЯРУСТОВСКИЙ М. Б., МОНИТОРИНГ УРОВНЯ SCD14-ST (ПРЕСЕПСИНА) В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ.

ФГБУ НИИ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН.

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ, 2013, 3, 30-35

Предоперационные уровни ПСП при плановой кардиохирургии

«Большой интерес представляет впервые выявленный факт наличия исходно повышенного уровня ПСП в крови у части больных с тяжелой кардиальной патологией, по данным клинико-лабораторного обследования не имевших на этот момент никаких признаков инфекции.

В настоящее время мы не нашли удовлетворительного объяснения данным наблюдениям, однако **высокая частота развития инфекционных осложнений и летальности у таких больных является основанием для дальнейшего изучения потенциала ПСП, в частности как маркера дооперационного скрининга»**

Пресепсин: предиктор послеоперационных осложнений после плановой кардиохирургии?



Universitätsklinikum des Saarlandes
Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie



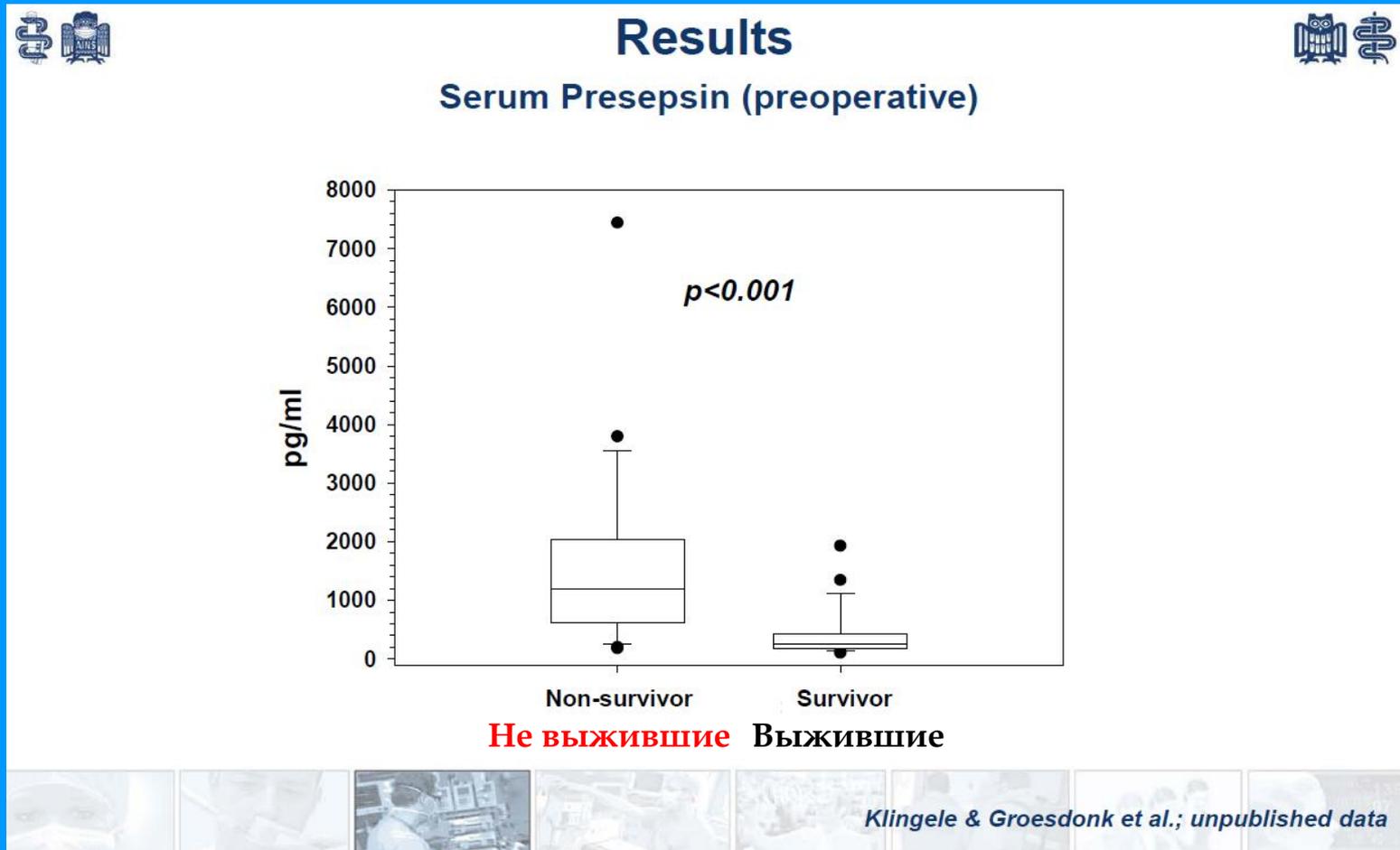
Presepsin: A predictor for postoperative complications after elective cardiac surgery ?

Heinrich V. Groesdonk, MD

Senior Consultant Intensive Care Medicine

Consultant Anesthesiology

Предоперационные уровни пресепсина у выживших и не выживших пациентов



Пограничный уровень – 1023 пг/мл



Conclusion



Presepsin seems to be a strong and very early predictor for postoperative complications after elective cardiac surgery

These primarily data have to be evaluated in a large cohort of patients undergoing cardiac surgery

Пресепсин может быть сильным и очень ранним предиктором послеоперационных осложнений после плановой кардиохирургии

Эти первоначальные данные должны быть подтверждены на большой когорте пациентов, подвергаемых кардиохирургии

«Если у пациентов, назначаемых на кардиохирургию, уровни пресепсина повышены, операция должна быть отложена до их нормализации»

**Dr. Heinrich V. Groesdonk, Senior Consultant Intensive Care Medicine Consultant,
Anesthesiology Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery
University of Saarland, Kirrbergerstraße, Homburg, FGR.**

Хирургический сепсис

Мониторинг пресепсина при антибактериальной терапии, исходы через 28 дней

Трансплантация

48 ч 96 ч 144 ч 15 дн. 28 дн.

Patient	48 h	96 h	144 h	15 d	Outcome
1	985	750	350	/	alive
2	1,055	1,022*	560	215	alive
3	898	670	285	/	alive
4	1,066	1,654*	769	360	alive
5	4,890	2,500	1,099	502	alive
6	2,160	2,370*	1,090	423	alive
7	1,750	889	367	/	alive
8	1,055	650	210	/	alive
9	579	325	/	/	alive
10	877	400	158	/	alive
11	690	233	/	/	alive
12	2,340	1,890	780	356	alive
13	3,560	1,890	1,055	470	alive
14	1,420	987	670	215	alive
15	1,789	1,054	578	210	alive
16	1,245	1,845	/	/	dead
17	236	971	920	450	alive
18	1,710	1,599	961	375	alive
19	2,592	2,671*	1,091	527	alive
20	2,967	2307	1,786	350	alive
21	12,068	12,384*	9,635	9,550	dead
22	4,335	4,200*	4,260	3,970	alive
23	1,971	1,220	458		alive
24	1,718	952	497	225	alive
25	1,495	1,399*	995	/	alive
26	958	935	725	/	alive
27	3,251	3,255*	2,850	2,255	dead
28	894	764	550	/	alive
29	991	781	560	/	alive
30	1,380	1,455	788	/	alive

Умер

Умер

Умер

Абдоминальная хирургия

48 ч 96 ч 144 ч 15 дн. 28 дн.

Patient	48h	96h	144 h	15 d	Outcome
1	578	275	/	/	alive
2	916	399	250	/	alive
3	605	388	244	/	alive
4	1,615	389	266	/	alive
5	20,000	17,504*	9,395	245	alive
6	467	970*	528	277	alive
7	679	2,260*	1270	370	alive
8	1,220	658	325	/	alive
9	952	958*	525	210	alive
10	1,291	1,995	1,070	340	alive
11	935	725	325	/	alive
12	3,055	2,990*	2,255	347	alive
13	764	550	317	/	alive
14	781	560	330	/	alive
15	1,055	998*	415	200	alive
16	9,987	9,955*	9,588	10,500	dead
17	625	485	274	/	alive
18	444	275	/	/	alive
19	488	399	250	/	alive
20	821	888*	444	176	alive

Умер

*Patient changed antibiotic treatment.

«ПСП – ранний индикатор бактериальной инфекции. Через 15 мин после взятия крови, измеренные уровни ПСП можно использовать как указание для начала антибиотикотерапии даже при отсутствии симптомов тяжелого сепсиса.

Значения ПСП перед, после хирургии и в послеоперационный период позволяют вычислять дельту, отражающую текущую тяжесть сепсиса.

ПСП имеет 100% чувствительность к инфекции, подтвержденной гемокультурами».

Значение пресепсина как нового биомаркера инфекции при ургентной хирургической патологии

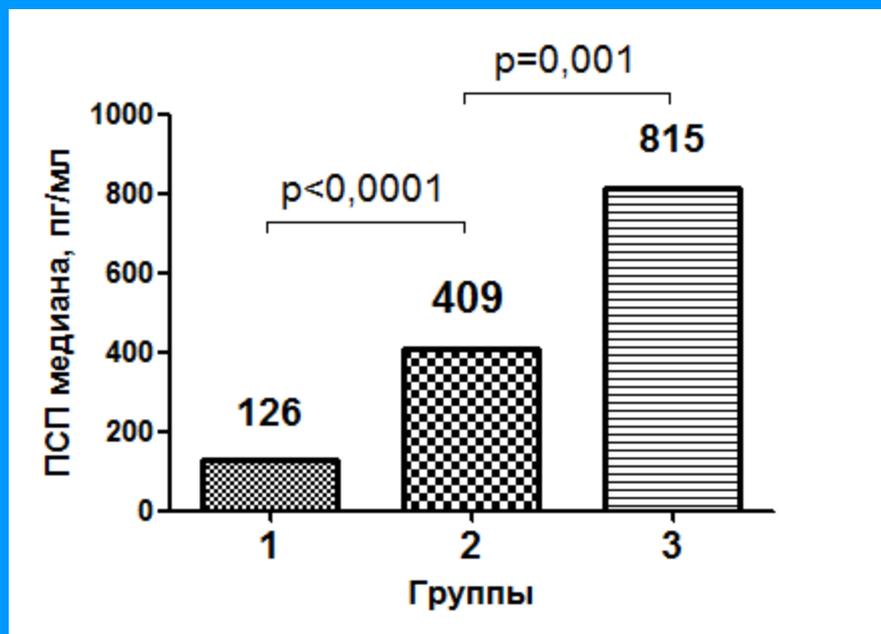


Полякова И.Н. Андросова М.В., Александрова И.В., Годков М.А.

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

**XX ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«КОНСОЛИДАЦИЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ В ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЕ»,
Москва, 24 марта 2015 г.**

Клиническое значение пресепсина в диагностике инфекционных осложнений у тяжелых больных с различными формами хирургической патологии



1 группа - 17 больных с ИБС (без активных инфекционно-воспалительных заболеваний);

2 группа - 18 больных с ССВО поступления;

3 группа - 57 больных с инфекционными осложнениями.

Группы	Количество больных	Медиана	Q1-Q3	Min	Max
1	17	126	105-185	70,6	259
2	18	409	235-540	213	3189
3	57	815	492-2900	116	20000

Нозологическая характеристика умерших больных

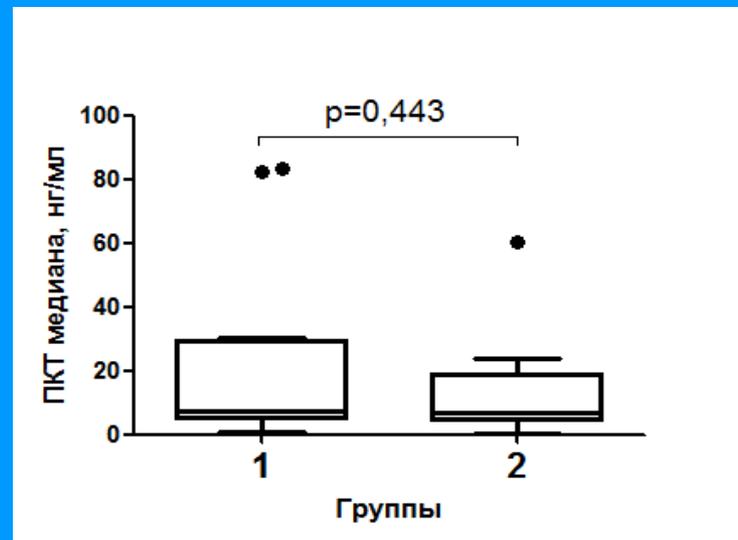
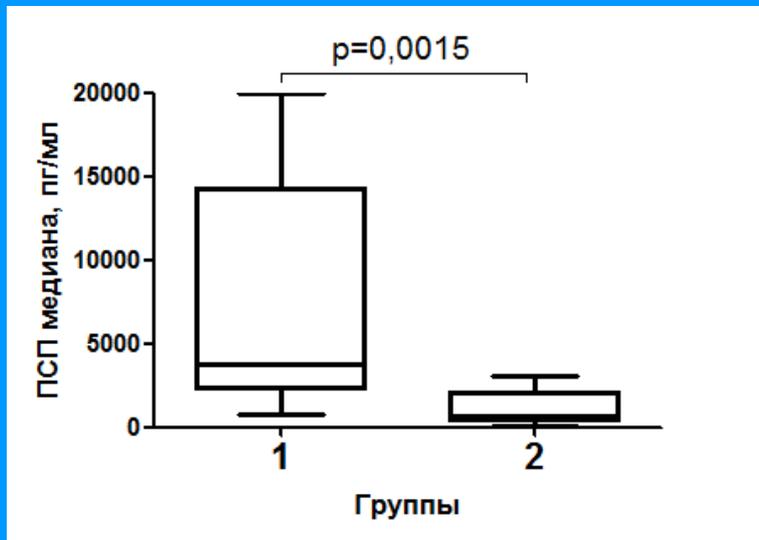
1 группа (n=13)

- 4 – Гнойный панкреонекроз
- 4 – Бактериальная пневмония
- 3 – Флегмона, некротизирующий фасциит
- 2 – Септикопиемия
- 2 – Абсцесс
- 1 – Бактериальный эндокардит
- 1 – Обтурационная каловая толстокишечная непроходимость.
Эндотоксический шок

2 группа (n=9)

- 2 – Ожоговая токсемия
- 2 – Острая легочная и сердечная недостаточность (Гистиоцитоз легких из клеток Лангерганса; пневмоцистная пневмония)
- 1 – Геморрагический шок (Торако-абдоминальное колото-резаное ранение)
- 1 – Раковая интоксикация (Сг печени)
- 1 – Сердечная недостаточность (Гипертоническая болезнь)
- 1- Отек и дислокация головного мозга (Разрыв аневризмы)
- 1- Панкреатогенная токсемия

Уровень ПСП и ПКТ у пациентов, умерших от гнойной интоксикации (1 группа) и от других причин (2 группа)



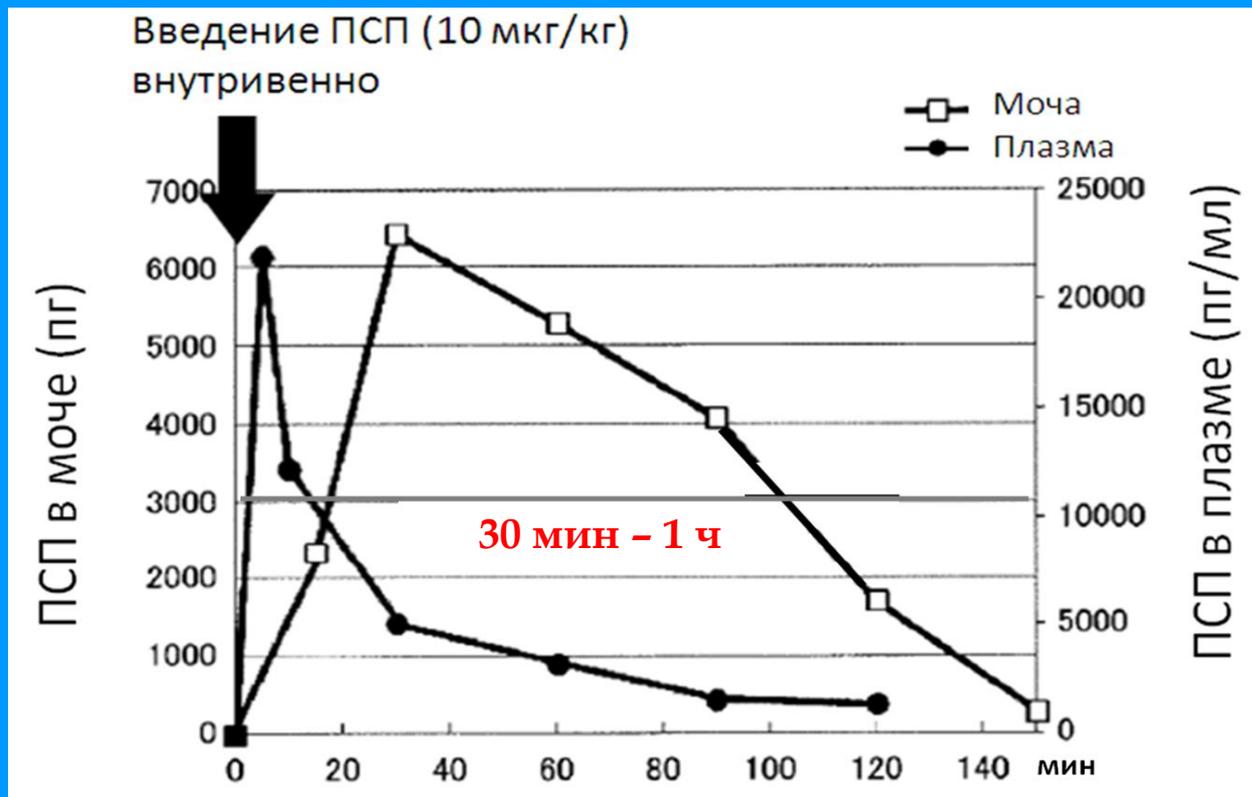
Группа	Количество больных	Медиана	Q1-Q3	Min	Max
1	13	3766	2234-14301	737	20000
2	9	689	206-344,5	113	3051

Группа	Количество больных	Медиана	Q1-Q3	Min	Max
1	13	7,27	4,92-29,21	1,05	83,54
2	9	6,84	4,19-18,87	0,13	60,57

Выводы

- Определение ПСП эффективно для диагностики вторичной инфекции у хирургических больных с ССВО
- Развитие жизнеугрожающих септических осложнений у пациентов реанимационных отделений, как правило, сопровождается значительным повышением уровня ПСП
- ПСП, как маркер инфекции у тяжелых больных, показал лучшие диагностические возможности, по сравнению с СРБ и ПКТ

Время полу-жизни пресепсина: значение для мониторинга сепсиса



Время полу-жизни ПКТ - 25-30 ч

Динамика ПСП, ПКТ, ИЛ-6 и СРБ у пациентов с благоприятным (n=27) и неблагоприятным (n=26) прогнозом согласно шкале SOFA

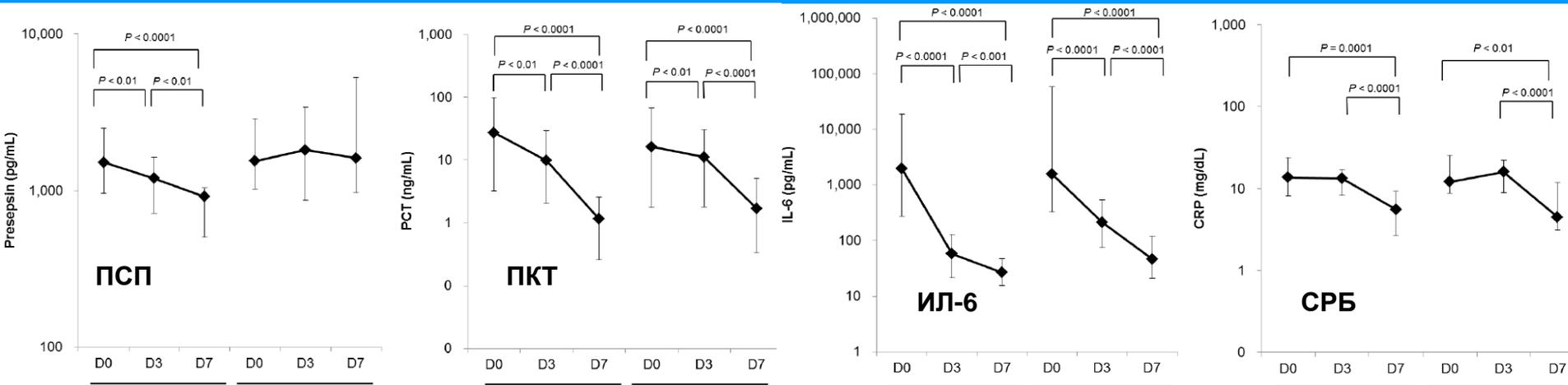
103 пациента, поступили в ОНТ или в ОРИТ с подозрением на сепсис,

3 группы: сепсис, тяжелый сепсис, септический шок

Согласно показателям по шкалам SOFA и APACHE II группы

с благоприятным и **неблагоприятным** прогнозом

Измерения ПСП, ПКТ, ИЛ-6 СРБ при поступлении, на 1, 3, 5 и 7 день.



Благо-
приятный

Неблаго-
приятный

Благо-
приятный

Неблаго-
приятный

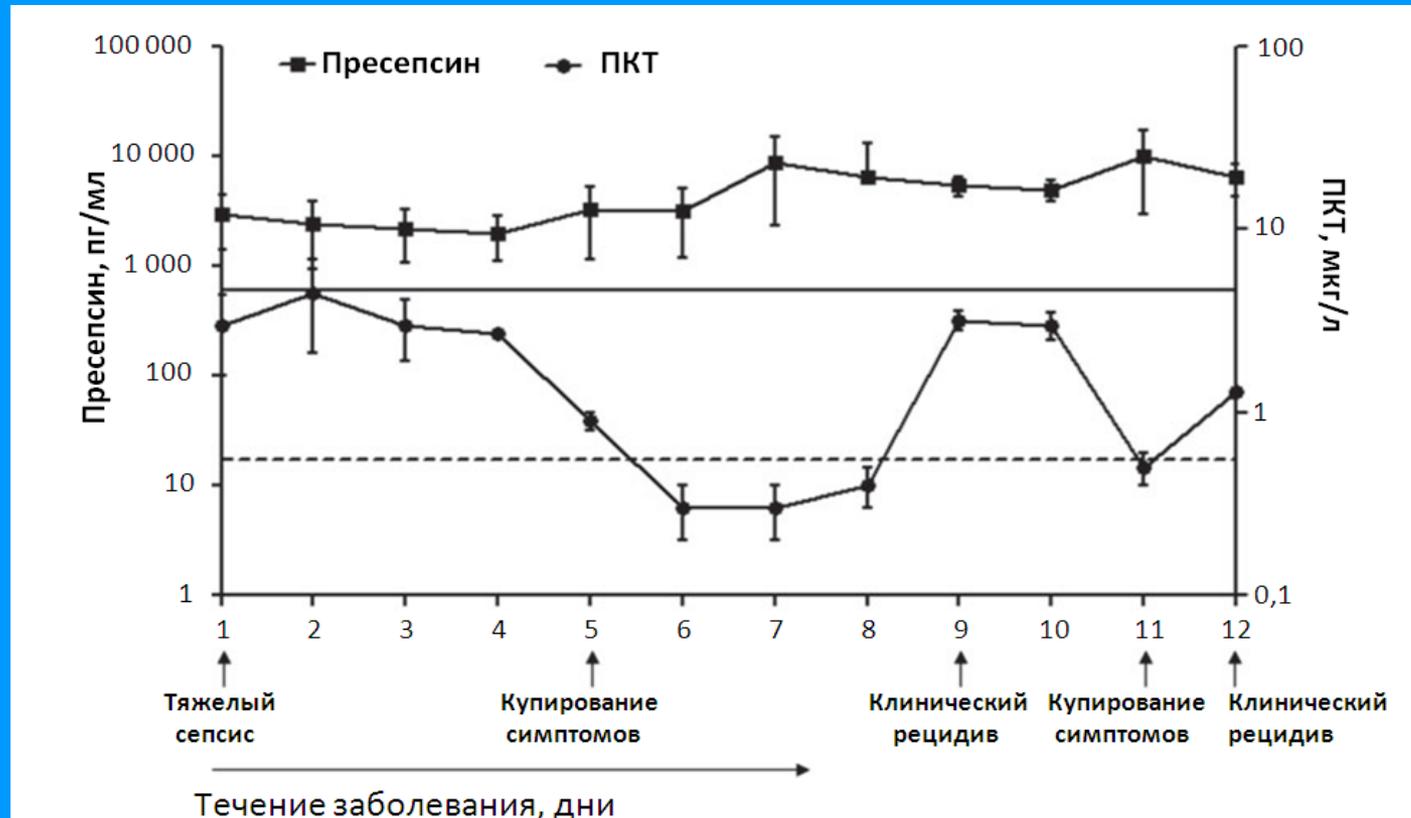
Благо-
приятный

Неблаго-
приятный

Благо-
приятный

Неблаго-
приятный

При купировании клинических симптомов сепсиса динамика пресепсина (в отличие от динамики прокальцитонина) прогнозирует рецидив сепсиса



Sargentini V et al. Presepsin as a potential marker for bacterial infection relapse in critical care patients. A preliminary study.[Clin Chem Lab Med 2014;

«Это исследование подтверждает важность мониторинга сепсиса с помощью комбинации различных маркеров для того, чтобы получать надежный диагноз. Максимальные уровни пресепсина могут подать клиницисту сигнал тревоги, чтобы он не приостанавливал антибиотикотерапию и тщательно проводил мониторинг состояния здоровья септического пациента *даже после исчезновения клинических симптомов и возвращения уровней ПКТ к норме*»

Sargentini V et al. Presepsin as a potential marker for bacterial infection relapse in critical care patients.

A preliminary study. Clin Chem Lab Med 2014

Предварительные пограничные уровни ПСП для принятия клинических решений в ОНТ и ОРИТ

Уровень ПСП, пг/мл	Взрослые, Клинический диагноз
< 200	Нормальный уровень
≥300	Системная инфекция (сепсис) возможны.
≥500	Умеренный риск развития системой инфекции (тяжелого сепсиса).
≥1000	Высокий риск развития системной инфекции (тяжелого сепсиса / септического шока). Высокий риск 30-дневной смертности, сравнимый с таковым при APACHE > 25.
	Новорожденные, Клинический диагноз
< 600	Нормальный уровень
≥800	Умеренный риск развития системой инфекции (тяжелого сепсиса).



www.presepsintest.ru

60:00

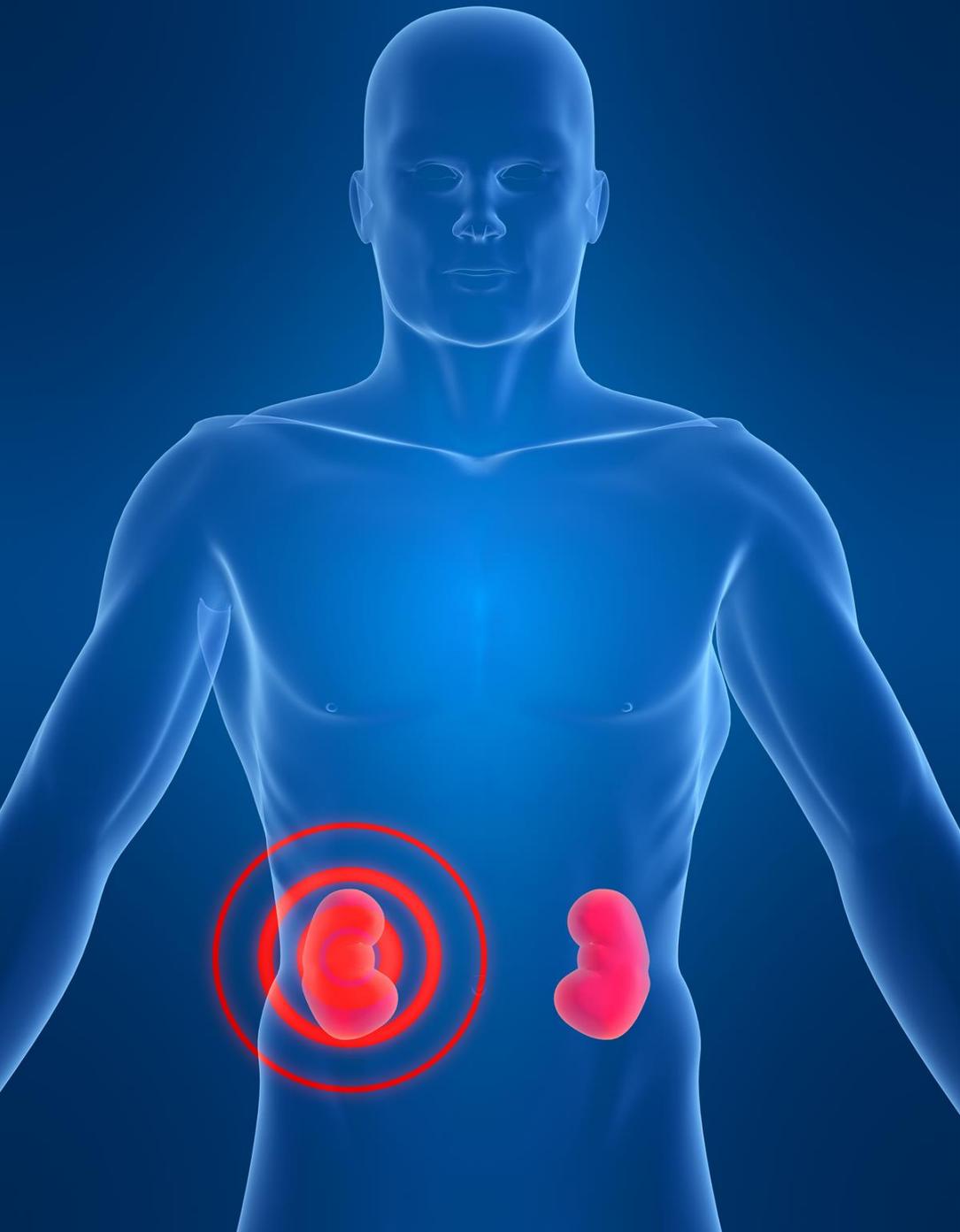


Цистатин С и NGAL:
маркеры для
пред - и после
операционной
диагностики
развития острого
поражения почек



**Слепая зона
креатинина:
он не «видит»
гиперфилътрации и
ранних стадий
гипофилътрации**

**На ранних стадиях развития
ренальной дисфункции
в диапазоне СКФ
- выше 115 мл/мин/1,73 м²
(гиперфилътрация) и
- от 90 до 40 мл/мин/1,73м²
(ранние стадии гипофилътрации)
нет пропорциональности
между уровнями креатинина
и снижением СКФ,
**ИТОГ —
ложноотрицательные
результаты.****



Цистатин С –

**ВЫСОКО-
чувствительный
и точный
маркер
гломерулярной и
тубулярной
дисфункции**

Цистатин С



Белок семейства цистатинов (13 Кда) –
Ингибитор цистеиновых протеаз
Синтезируется *всеми* ядродержащими клетками
с постоянной скоростью,
Свободно фильтруется в клубочках,
Полностью реабсорбируется и расщепляется
в почечных канальцах
Канальцами *НЕ* секретруется,
Имеет 100% клиренс
(полностью фильтруется в почках),
Уровень в плазме и в моче практически не зависит
- от мышечной массы,
- возраста,
- пола

Чем тяжелее ренальная патология,
тем хуже цистатин С фильтруется в почках,
тем выше его уровень в сыворотке

Формулы для расчета СКФ
по однократному определению
уровня цистатина С (мг/л) в сыворотке

$$\text{СКФ} = 99,43 \times \text{цистатин С}^{-1,5837}$$

Larsson *et al.* Scand J Clin Lab Invest 2004;64:25-30

$$\text{СКФ} = 80,35 / \text{цистатин С}^{-4,32}$$

Hoek *et al.* Nephrol Dial Transplant 2003;18:2024-2031

$$\text{СКФ} = 91,62 \times \text{цистатин С}^{-1,123}$$

Filler *et al.* Pediatr Nephrol 18: 981-985, 2003

$$\text{СКФ} = 84,69 \times \text{цистатин С}^{-1,680} \times 1,384 \text{ (возраст} < 14 \text{ лет)}$$

Grubb *et al.* Clin Chem 2005;51:1420-1431

$$\text{СКФ} = 78 / \text{цистатин С} + 4$$

Le Bricon *et al.* Clin Chem 46: 1206-1207, 2000

$$\text{СКФ} = 119 / \text{цистатин С} - 33$$

Sjostrom P *et al.* Scand J Clin Lab Invest 2005; 65: 111-124

$$\text{СКФ} = 100 / \text{цистатин С} - 14$$

Sjostrom P *et al.* Scand J Clin Lab Invest 2005; 65: 111-124

и-Цистатин С – маркер тубулярной дисфункции

Уровни и-цистатина С в моче (и-urinary) - маркер эффективности реабсорбции в проксимальных канальцах

и-цистатин С:

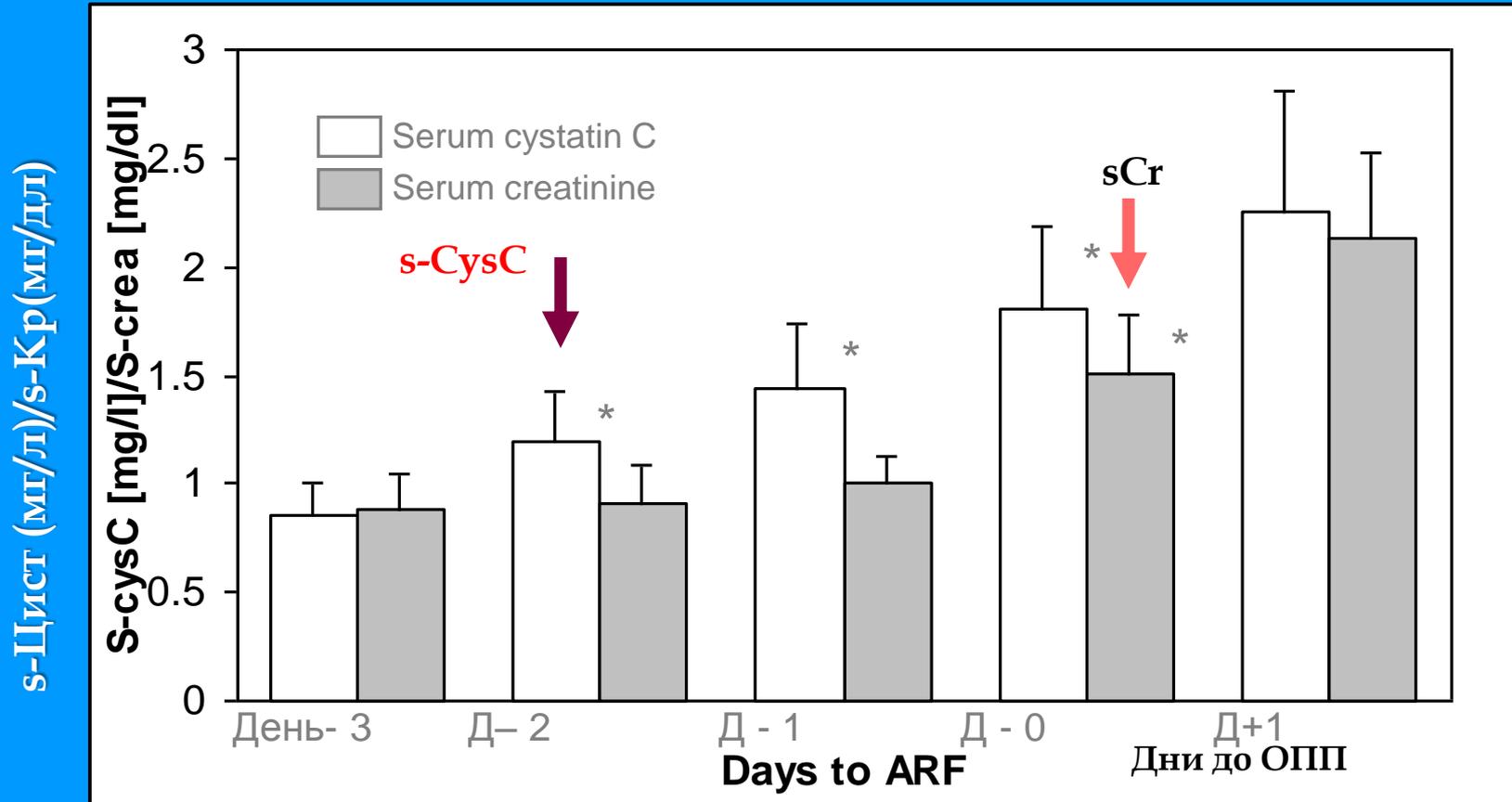
Верхний референсный предел -0,28 мг/л, не зависит от пола и возраста.

«Измерение и-цистатина является точным. Высокая стабильность и отсутствие интерференций делают измерение и-цистатина С рутинным биохимическим тестом»

- Herget-Rosenthal S, Feldkamp T, Volbracht L et al. Measurement of urinary cystatin C by particle enhanced nephelometric immunoassay: precision, interferences, stability, and reference range. Ann Clin Biochem 2004;41(Part 2):111–118. .

s-Цистатин С предсказывает развитие ОПП раньше, чем s-Креатини

s-Cyst C predict ARF earlier than sCr
Serum cystatin C is an early, predictive biomarker of AKI, which outperforms serum creatinine in the heterogeneous emergency department setting



s-Cyst C and sCr on the three days prior to ARF (R-day -3 to R-day -1) and on the day ARF was detected by creatinine (R-day 0) in ARF patients and controls

Herget-Rosenthal et al, Early detection of acute renal failure by serum cystatin C.

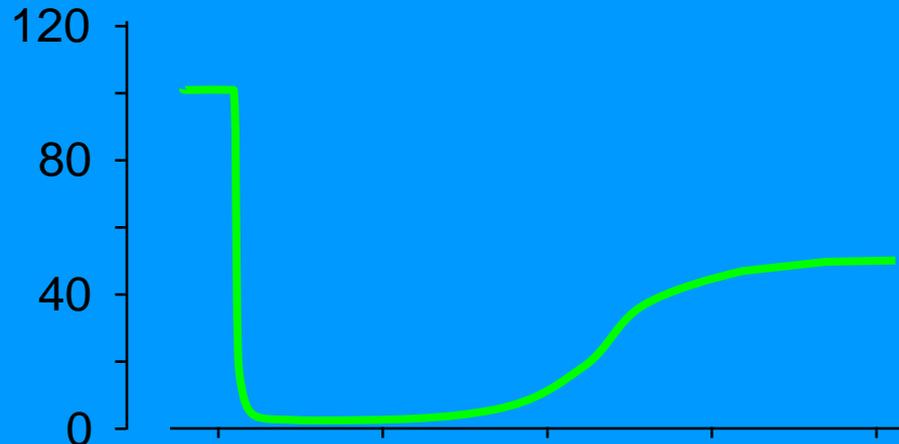
Kidney International (2004) 66, 1115-1122;



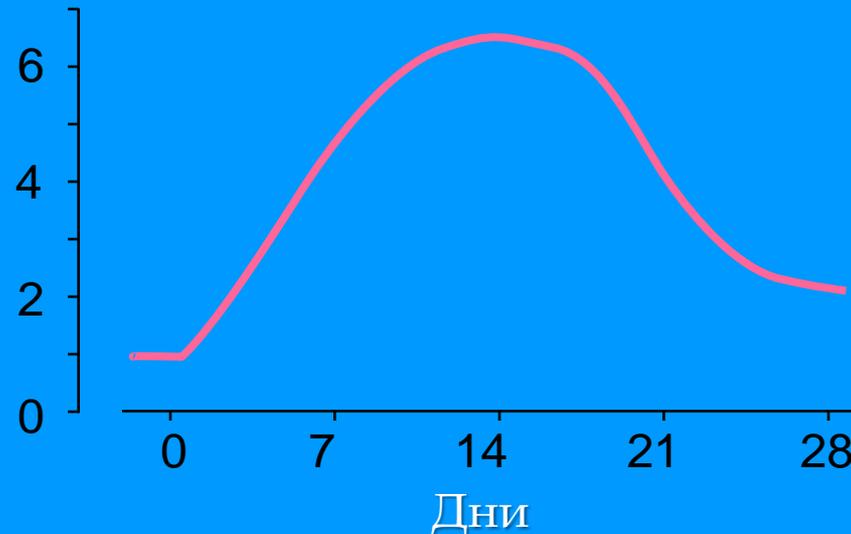
**NGAL -
ургентный
маркер
острого
повреждения
почек**

Креатинин «видит» ОПП, «когда уже поздно»

СКФ по
золотому
стандарту
(мл/мин)



Сывороточный
креатинин
(мг/дл)



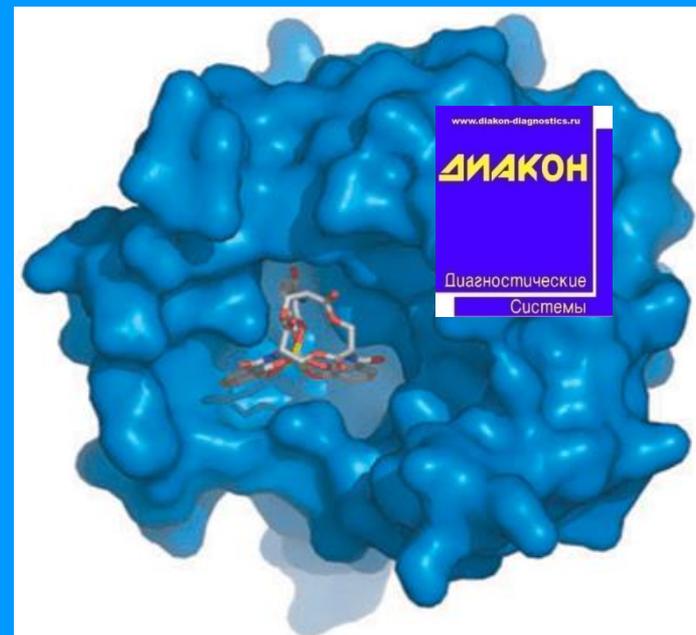
Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (липокалин-2),

Белок, 25 кД,

«NGAL - белок острой фазы, 25 Кда»

- Один из самых ранних белков, индуцируемых в почках при ишемическом или нефротоксическом стрессе
- Многочисленные исследования: u-NGAL - ранний маркер ОПП разных этиологий
Участвует в защите от бактериальных инфекций, за счет связывания с микробными сидерофорами



Структура NGAL, связанного с Fe(III),

Fishbach et al. Nat Chem Biol 2008

Основные функции NGAL

- NGAL «нормализует» поврежденные ткани путем:
 - участия в процессе апоптоза,
 - повышения выживаемости поврежденных клеточных структур,
 - восстановления поврежденного эпителия,
 - стимулирования дифференцировки и структурной реорганизации ренальных эпителиальных клеток.
- При патологиях может стимулировать:
 - злокачественный рост,
 - ремоделирование атеросклеротических бляшек,
 - ремоделирование миоцитов при ишемических повреждениях миокарда.

NGAL как бактериостатик

- Образует комплексы с микробными сидерофорами, связывает железо, необходимое микробам и, тем самым, тормозит их рост.
- Сидерофоры – железо переносящие белки животных и бактерий

s-NGAL при ОПП

- В сыворотке повышаются уровни NGAL, синтезированного вне почек – s-NGAL (*serum*),
- s-NGAL поступает в почки и реабсорбируется в проксимальных канальцах, *в мочу НЕ выходит,*
- функция s-NGAL при ОПП - ограничение и/или уменьшение тяжести повреждений в проксимальных канальцах

urinary-NGAL при ОПП

Синтезируется *de novo*:

- в тонких восходящих окончаниях петли Генле и
 - в собирательных трубках,
 - поступает в мочу
- и, как бактериостатик,
«спасает» от инфекций
мочевого тракта

NGAL при развитии ОПП

В течение 2-х часов повышается:

- в сыворотке - в 7 – 16 раз,
- в моче - в 25 – 1000 раз!



**NGAL – предиктор ОПП
после кардиохирургии**

Ежегодно в мире

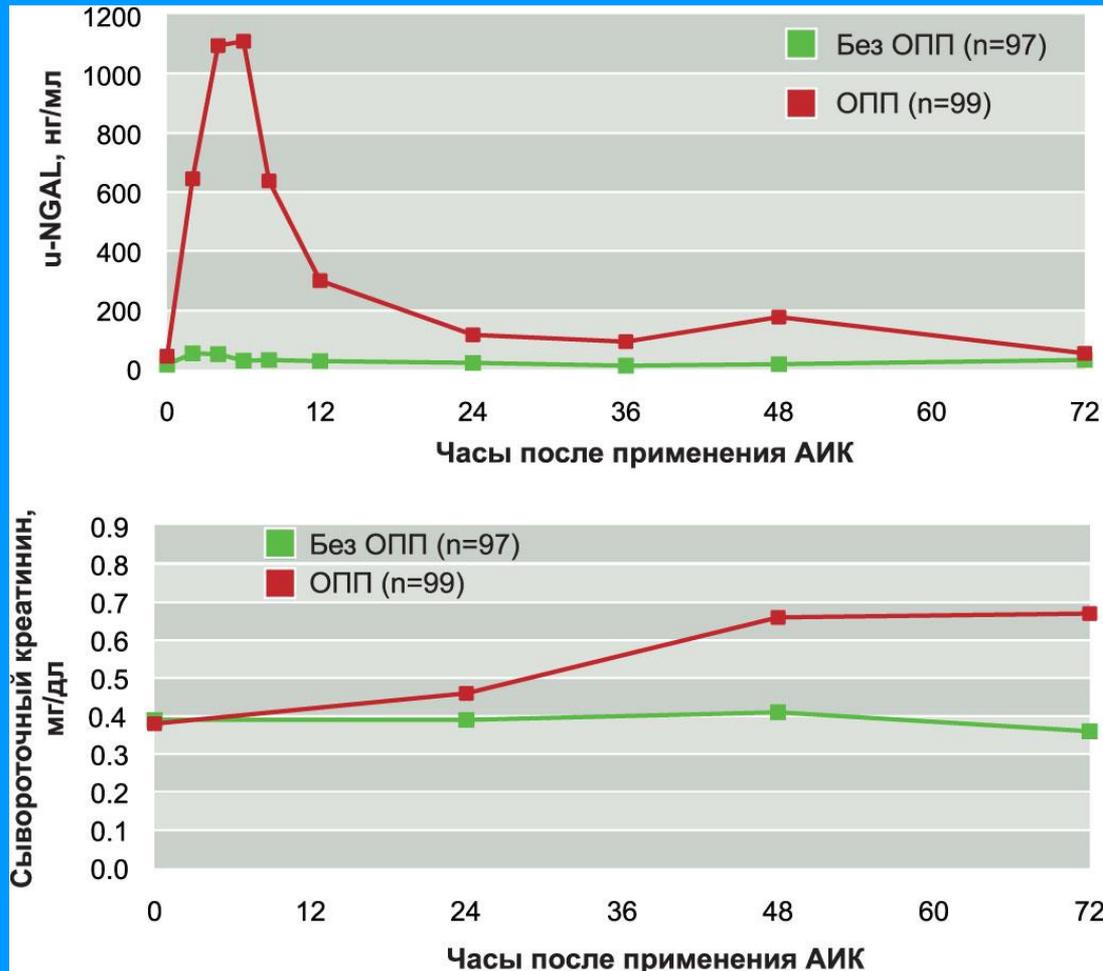
1 млн человек

повергаются кардиохирургии,
у 30% из них развивается ОПП,
что приводит:

- к высокой летальности,
- увеличению сроков госпитализации,
- зависимости от диализа,
- высокому риску инфекционных осложнений,
- ухудшению качества жизни

Rosner MH et al. Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies. J Intensive Care Med 2008;23:3-18.

Динамика u-NGAL и креатинина после кардиохирургии с АИК



**В течение 2 ч после применения АИК
уровень u-NGAL
возрастает в 15 раз
и указывает
на последующее развитие ОПП**

Mishra J et al: Lancet 2005

u-NGAL при АИК

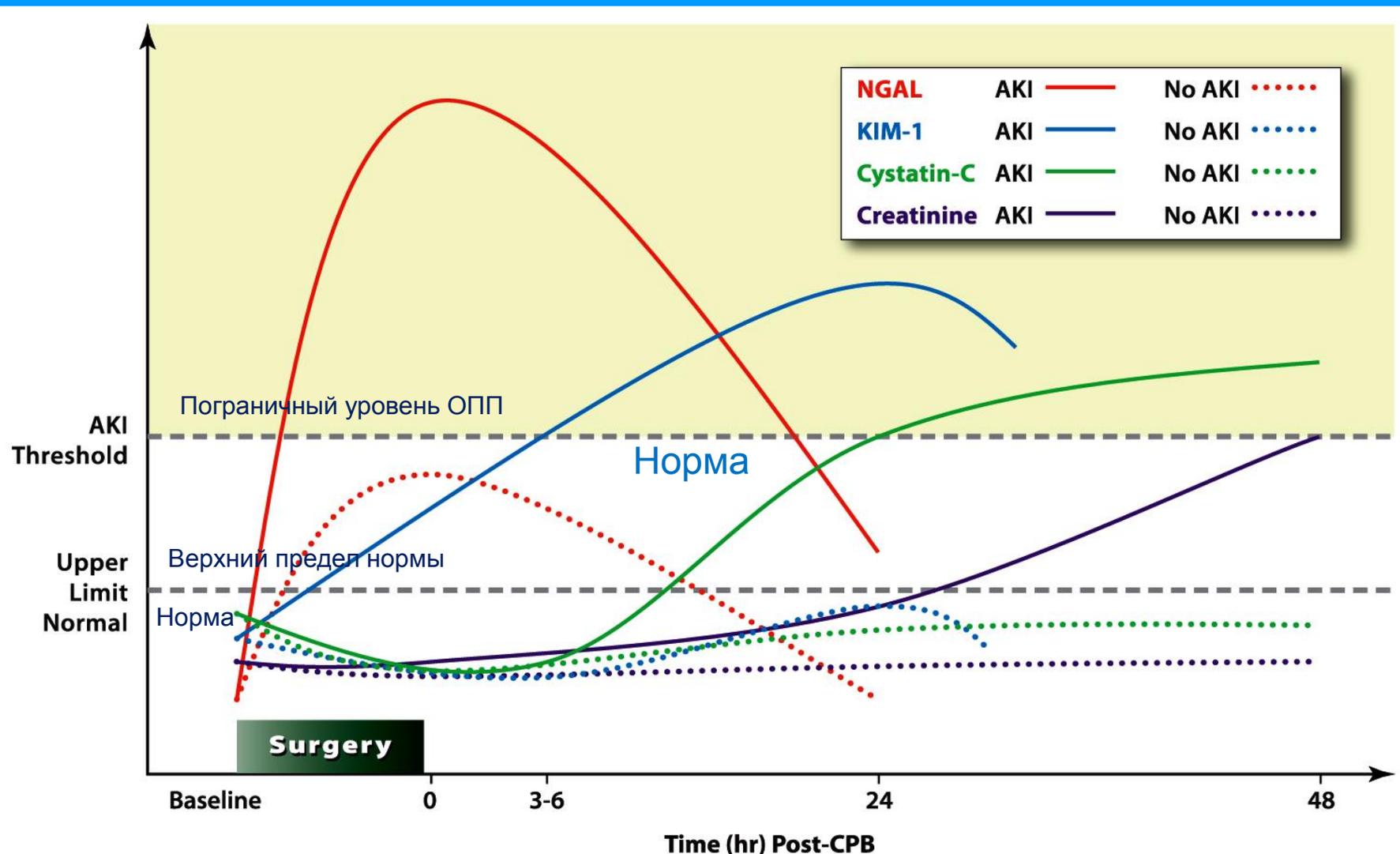
«Измерение u-NGAL через короткие промежутки времени после применения АИК - отличный маркер последующего развития ОПП и его осложнений»

«Степень подъема u-NGAL поддерживает точку зрения, что u-NGAL позволяет легкое проведение стратификации риска»

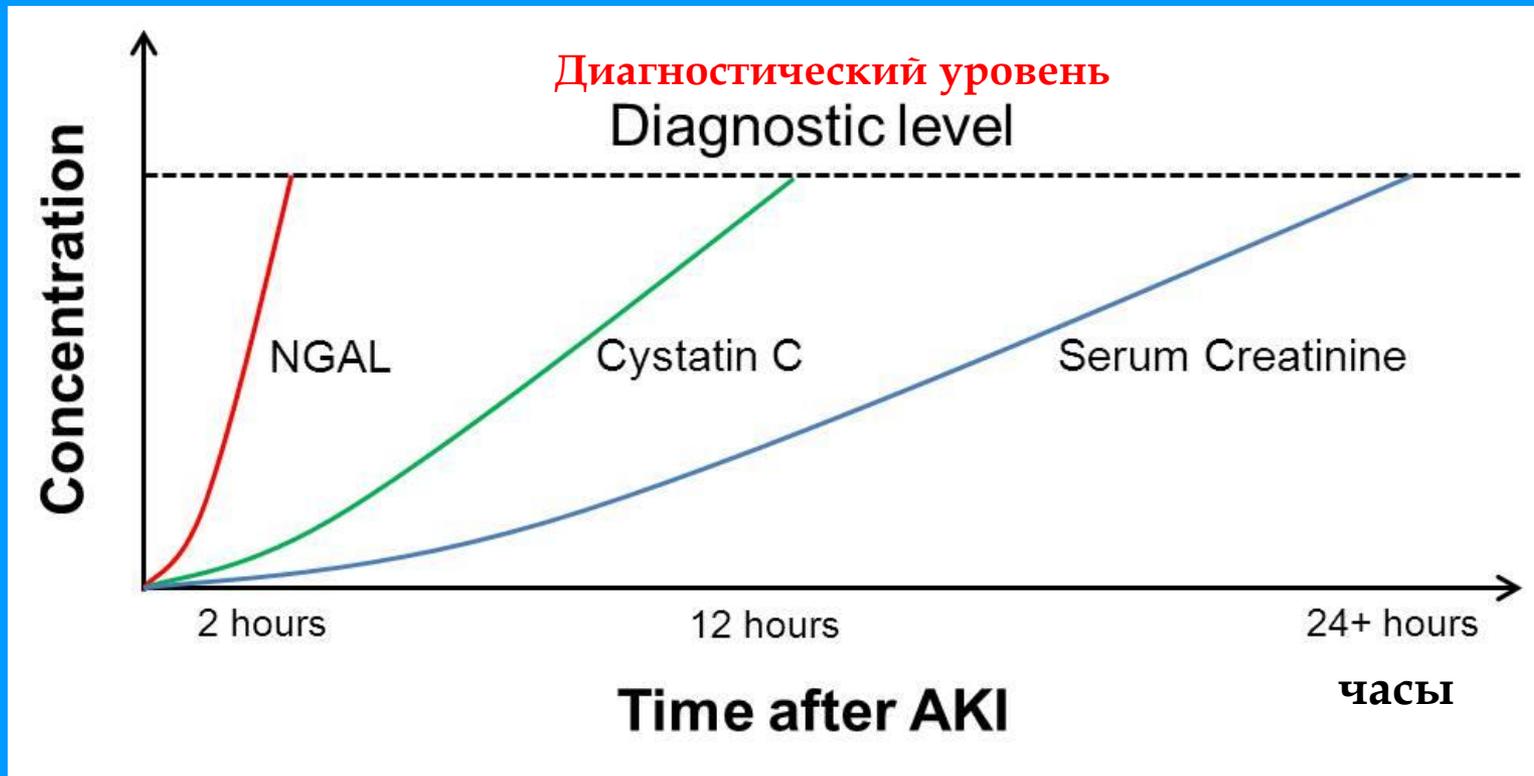
«U-NGAL связан с ключевыми клиническими факторами: длительностью госпитализации, количеством дней в состоянии ОПП, необходимостью диализа и смертностью»

«применение этого многообещающего раннего биомаркера позволяет своевременно начинать лечение»

Динамика ренальных маркеров после кардиохирургии с АИК



Динамика ренальных маркеров при развитии ОПП



Время после начала развития ОПП

ДИАКОН



**Мы работаем
больше,
чтобы вы
сомневались
меньше**



sale@diakonlab.ru
www.diakonlab.ru

142290, Пушкино, МО, ул. Грузовая 1а.
Тел.: (495) 980 6339; 980 6338.
Тел\факс: (495) 980 6679
117452, Москва,