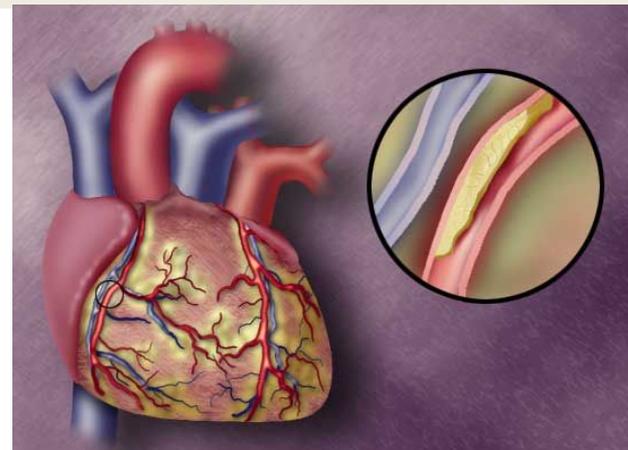


Лабораторная диагностика при ишемическом повреждении миокарда

Кулагина И.В., 2019



Сердечно-сосудистый континуум



Ишемическая болезнь сердца

Клинические проявления

- Стабильная стенокардия
- Бессимптомная ишемия миокарда
- Инфаркт миокарда
- Сердечная недостаточность
- Внезапная коронарная смерть



Ишемические
 Воспалительные
 Аутоиммунные
 Токсические

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

Острый коронарный синдром

- Развивается в результате острого или подострого сокращения оксигенации миокарда, вызванного разрушением атеросклеротической бляшки с последующим тромбозом, вазоконстрикцией и микроэмболизацией

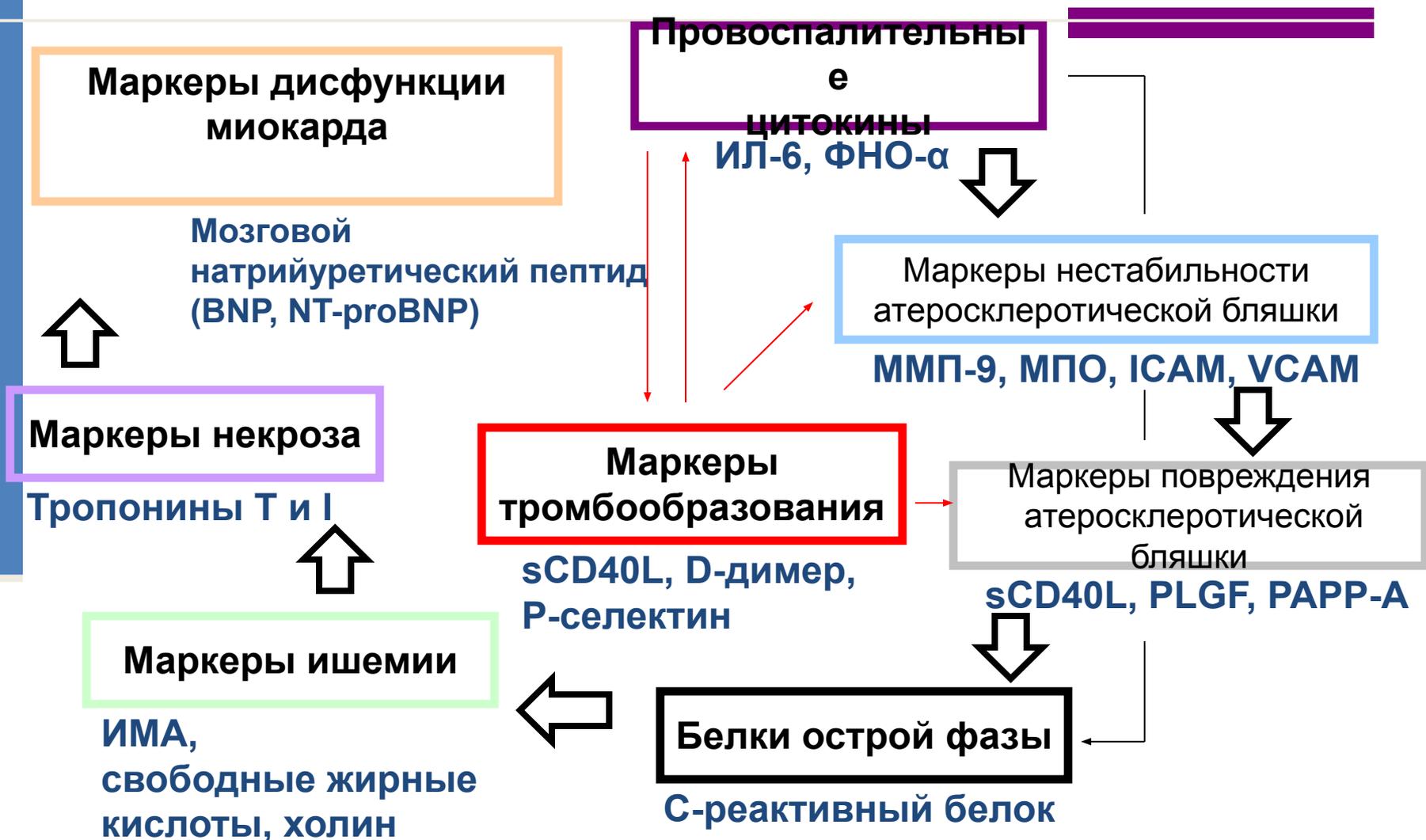
Пациенты, соответствующие критериям ОКС, имеют :

- Различные клинические проявления болезни
- Различную степень распространенности и выраженности коронарного атеросклероза
- Различную степень риска развития ИМ

Признаки ИМ при различных методах

Морфология	Гибель кардиомиоцитов
Электрокардиография	Признаки ишемии миокарда (изменение сегмента ST-T) Признаки потери электрической активности сердечной ткани (зубец Q)
Визуализирующие методики	Снижение или прекращение перфузии тканей Нарушение подвижности стенок сердца
Биохимия	Маркеры ишемии / повреждения кардиомиоцитов в образцах крови

Маркеры атеросклероза и воспаления у больных с острым коронарным синдромом



Клинико-лабораторные исследования для диагностики и контроля течения

Лабораторный тест	Диагностическая значимость
СОЭ Лейкоциты Лейкоцитарная формула Фибриноген, С-реактивный белок	Оценка интенсивности воспалительно-деструктивной реакции. Контроль динамики течения. Прогнозирование исхода
Миоглобин КФК, КФК-МВ Тропонины Т и I	Диагностика ОКС. Оценка динамики и тяжести течения. Прогнозирование исхода
K ⁺ , Ca ⁺⁺ Показатели КЩС Лактат артериальной крови	Диагностика и оценка тяжести сопутствующих синдромов. Прогноз заболевания
Количество тромбоцитов Фибриноген Протромбиновое время АЧТВ РФМК	Контроль антикоагулянтной и антиагрегационной терапией
Общий холестерин Триглицериды ХС-ЛПНП, коэффициент атерогенности Мочевая кислота, гомоцистеин	Дифференциальная диагностика ИМ и некоронарогенного некроза. Диагностика атеросклероза. Прогнозирование повторных ИМ в отдаленном периоде

Современный уровень лабораторной оценки повреждения миокарда

Стандартные исследования	Современные лабораторные исследования	
Миоглобин	Белок связывающий жирные кислоты (БСЖК)	Выявление минимальных повреждений миокарда
Креатинкиназа Креатинкиназа – МВ (активность)	КК-МВ-масса	Оценка объема зоны повреждения миокарда
Тропонины Т и I	Тропонины Т и I высокочувствительный	Определение тактики ведения пациентов с ОКС
	Мозговой натрий-диуретический пептид (BNP - 32) Стимулирующий фактор роста - ST2	Развитие сердечной недостаточности
СРБ	hs - СРБ (высокочувствительный)	Показатель базового уровня СРБ в организме
	Д-димер	Дифференциальная диагностика ОКС/ ТЭЛА

Основные положения в биохимической диагностике ОКС

1. Маркеры могут быть разделены на ранние индикаторы развивающегося ОКС и более поздние

- Содержание "раннего" маркера при ОКС характеризуется значимым повышением в крови в первые часы заболевания. Этот временной интервал составляет от **2-х до 6-ти часов**
- Содержание "позднего" маркера достигает диагностического значимого уровня только через **6—12 часов**, но обладает высокой специфичностью в отношении некроза миокарда

2. Диагностическая информативность биохимических маркеров зависит от сроков и частоты их определения в динамике развития ОКС.

Однократное исследование миокардиальных маркеров у больных ОКС (первые 3-6 часов), либо в поздние сроки (12-24 часа) обесценивает диагностическую значимость тестов.

Маркеры некроза миокарда

The diagram features a horizontal line with two arrows pointing downwards from it, one to the left and one to the right. To the right of the line, there are two horizontal purple bars. The left arrow points to the 'Ранние' (Early) section, and the right arrow points to the 'Поздние' (Late) section.

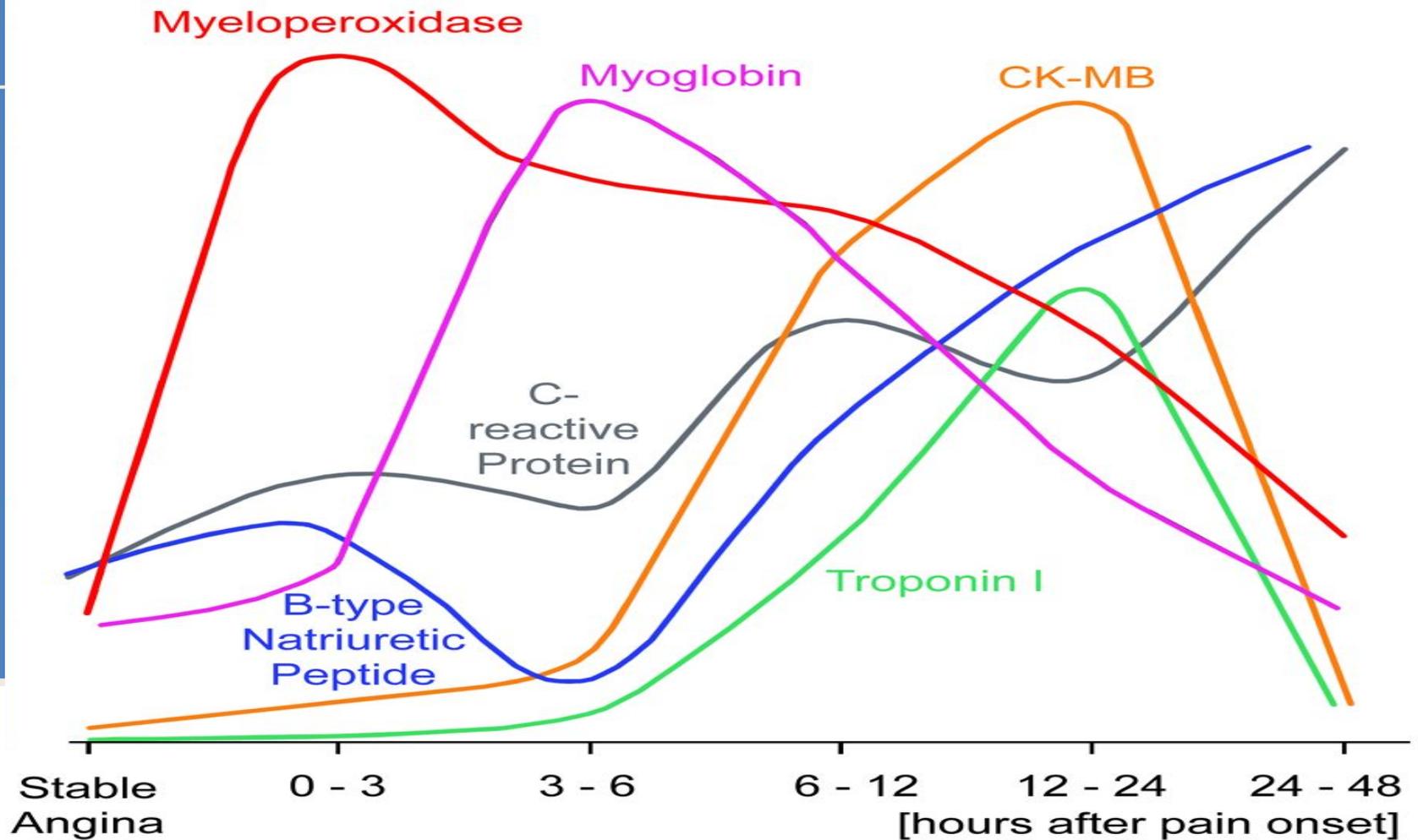
Ранние

- *Миоглобин*
- *Креатинфосфокиназа MB*
- *Сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты*
- *Сердечные тропонины I и T*

Поздние

- *Лактатдегидрогеназа (преимущественно изоэнзим ЛДГ-1)*
- *Аспаратамино-трансфераза (АсАТ)*
- *Креатинфосфокиназа*
- *Сердечные тропонины I и T*

Сроки появления миокардиальных маркеров



Миоглобин

- Дыхательный пигмент, широко представленный в мышечной ткани человека
- Содержание миоглобина при ОКС повышается в сыворотке крови наиболее рано — в пределах 2 ч после возникновения симптомов
- В неизменном виде выводится мочой и к 24-му часу с момента начала симптомов исчезает из кровотока
- Большое содержание миоглобина в скелетной мускулатуре и зависимость его концентрации от функции почек делают его неспецифичным в отношении некроза миокарда и ограничивают его применение для диагностики ОКС

Состояния и заболевания (кроме ОКС), при которых повышается содержание миоглобина

Любые оперативные вмешательства

- Травмы, ушибы мягких тканей, ранения, термические ожоги, артериальная окклюзия с ишемией мышц
- Дистрофические и воспалительные процессы в скелетных мышцах (миопатии, рабдомиолиз, миозиты)
- Шок и острая гипоксия
- Выраженная почечная недостаточность*
- Внутримышечные инъекции*
- Чрезмерная физическая нагрузка
- Генерализованные судороги
- Некоторые лекарственные препараты (миорелаксанты, ловастатин, клофибрат)*
- Гипотиреоз*

* В части случаев

КФК и КФК-МВ

КФК — фермент, широко представленный в мышечной ткани человека. Существует в кровотоке в виде 3-х изоформ

Ткань	Общая активность КФК (Ед/г ткани)	Активность изоферментов КФК (%)		
		КФК-ММ	КФК-МВ	КФК-ВВ
Скелетная мускулатура	1080-3050	96-100	0-4	0
Сердечная мышца	190-690	58-86	15-42	0-1
Головной мозг	73-200	0	0	100
Подвздошная, ободочная кишка, желудок, легкие, мочевой пузырь	170- 200	0-5	0-4	95-100
Щитовидная железа	32-34	7-11	0-6	90-96

Изолированное определение в крови общей КФК в настоящее время большинством экспертов признано нецелесообразным для диагностики ИМ из-за высокого содержания этого фермента в скелетной мускулатуре и низкой специфичности в отношении некроза миокарда

КФК-МВ

- МВ-изоформа КФК — это гетеродимер с молекулярной массой 86 кДа. Скелетные мышцы содержат мышечную форму КФК (ММ-КФК) и менее 3% сердечной формы (МВ-КФК)
- КФК-МВ при ОКС появляется в сыворотке крови через 3-4 ч после начала симптомов и достигает диагностического значимого уровня к 4-6-му часу. Повышенный ее уровень сохраняется 48-72 ч
- Доля МВ-КФК среди общей КФК в норме составляет не более 5—6%
- При ОКС процент активности КФК-МВ может составлять от 6% до 25% от общей КФК.
- При незначительном увеличении активности КФК на фоне ОКС следует проводить определение динамики активности КФК-МВ учитывать обязательно ее активность и в процентном отношении от общей КФК

Использование КФК-МВ как биохимического критерия повреждения миокарда

- Максимальное значение **КФК-МВ**, превышающее установленный уровень при двух последовательных определениях, или однократное значение, превышающее верхнюю границу нормы в 2 раза в течение первых часов после начала клинического события
- Уровень **КФК-МВ** должен повышаться, а затем снижаться, уровень, остающийся без изменения, не связан с ИМ
- Экспертами Европейского кардиологического общества (ЕКО) в настоящее время считается предпочтительным для диагностики ИМ определять массу МВ-КФК, а не активность этого фермента в крови

Рекомендации Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца и Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST. (J Am Coll Cardiol 2000;36:3:959-969)

Состояния и заболевания (кроме ОКС), при которых повышается активность КК и КК-МВ

- Неспецифическое повышение в крови активности КК-МВ может происходить также при выраженной недостаточности кровообращения, катетеризации сердца, отеке легких, аритмии, гиперкапнии, гипоксемии, выраженной гипотонии - в этих ситуациях активность КК-МВ редко превышает 6% активности КК
- Существуют ряд заболеваний, при которых активность сывороточной КК-МВ может составлять более 5% от общей активности КК: миокардиты, карциномы, почечная недостаточность, гипертермия, гипотиреоз, воспалительные и дистрофические процессы в скелетной мускулатуре, онкологические заболевания (рабдомиосаркома, овариальная карцинома, рак предстательной железы, рак матки, рак ободочной кишки, рак легких), интенсивная физическая нагрузка (марафонский бег, подъем штанги, напряженные тренировки)

Состояния и заболевания (кроме ОКС), при которых повышается активность КК и КК-МВ

- В случаях тяжелых травм головы, эпилепсии, гипоксического шока, после операций на мозге, при беременности и родах, злокачественной гипертермии) – возрастает активность сывороточной КК ВВ (происходит ложное повышение КК-МВ)
- В случаях интенсивного гемолиза эритроцитов (появление в крови аденилаткиназы) - при использовании метода иммуноингибирования для определения КК-МВ

Методы определения изоферментов КФК

1. Электрофоретическое исследование

- Позволяет осуществить разделение КФК на три фракции: КФК-ММ, КФК-МВ и КФК-ВВ
- В сыворотке крови здоровых лиц фракция ВВ (мозговой изофермент) отсутствует, а МВ – 0 – 5%
- Процентное возрастание рассматривается как выход изофермента из поврежденного миокарда, признак развивающегося ОИМ.
- Увеличение фракции МВ в сыворотке крови больных выявляется в течение 4 -7 часов после начала заболевания, достигая уровня максимальных значений в пределах 16-26 часов, затем понижается до базового уровня к 48-72 часам.
- Попытка использовать определенный уровень процентного содержания КФК -МВ относительно общей КФК (5-6%), несколько улучшила диагностическую специфичность теста.

Методы определения изоферментов КФК

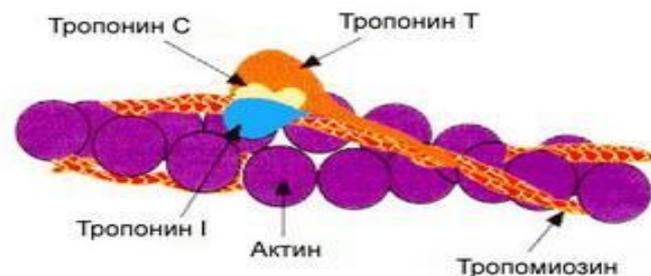
2. Метод иммуноингибирования (1966-1967гг.)

- Исследование КК МВ на основе иммуноингибирования с использованием непреципитирующих антител (антисывороток) к М- субъединицам КФК . Метод отличается хорошей аналитической чувствительностью и воспроизводимостью, реализован на большинстве биохимических анализаторов
- При строгом соблюдении сроков и частоты исследования активности КФК- МВ, его диагностическая чувствительность при ОИМ приближается к 100%.
- Недостаточная диагностическая специфичность связаны с изменениями в изоферментном составе КФК и образование комплексов, что может приводить к ложноположительным результатам

3. Иммунохимические методы

С 2000 года-методы определения КК-МВ- массы

Тропоины

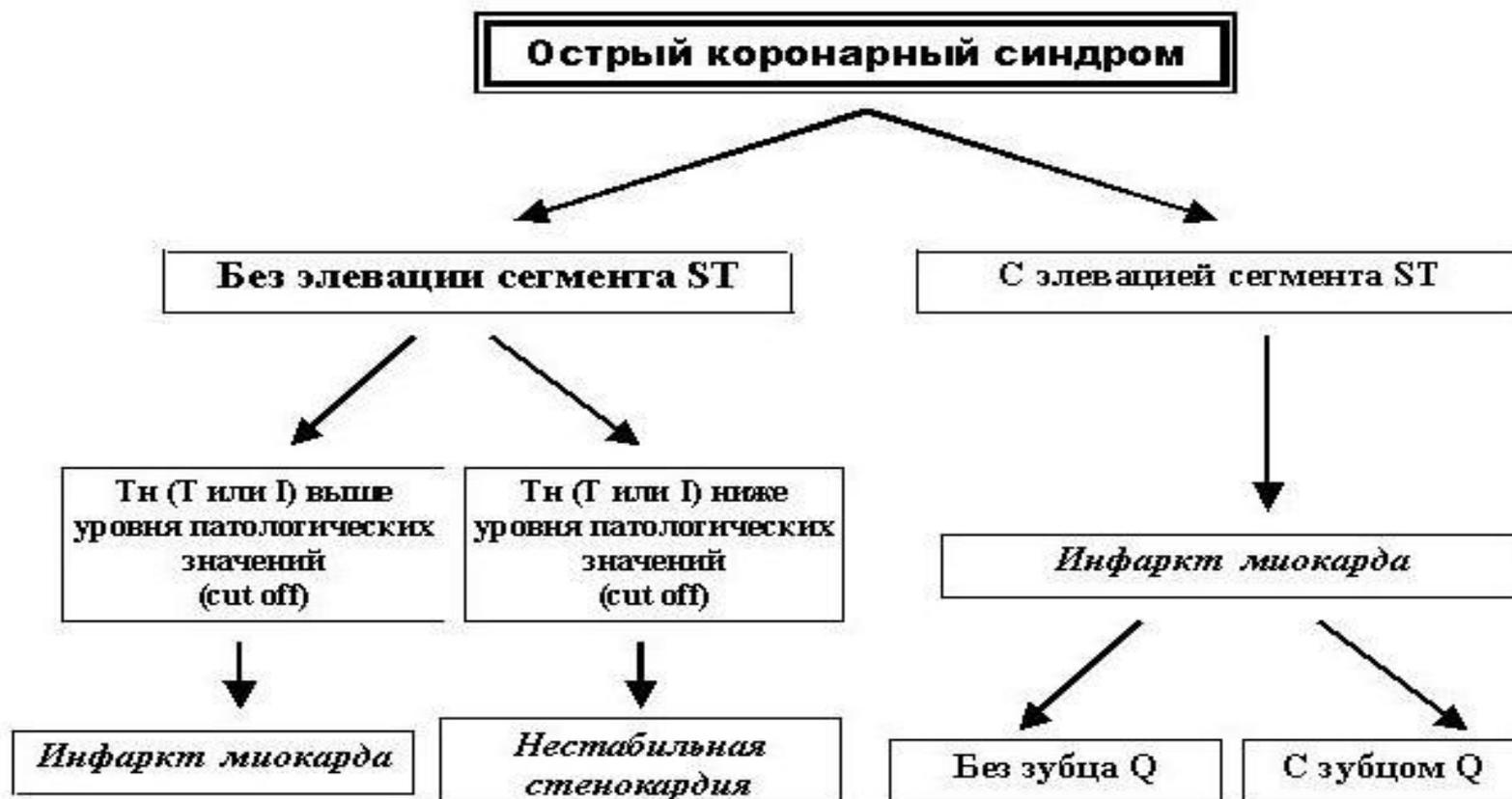


- Тропоиновый комплекс, регулирующий процесс мышечного сокращения в кардиомиоцитах, состоит из трех субъединиц: белков *T*, *I* и *C*
- Сердечные тропоины и тропоины скелетных мышц имеют различную аминокислотную последовательность, что позволяет создавать высокоспецифичные диагностикумы для определения концентрации сердечных тропоинов *I* и *T* в сыворотке крови
- У больных инфарктом миокарда увеличение концентрации Тропоинов в крови практически совпадает с повышением КФК-МВ, в пределах 4-6 часов от начала болевого синдрома, достигая максимальных значений к 12-24 часу. Но в отличие от традиционных маркеров, обладают высокой специфичностью
- Тропоины не только «ранние», но и «поздние» диагностические маркеры, позволяющие выявить «пропущенный» ИМ на протяжении 7-14 дней, особенно в тех случаях, когда отсутствуют явные клинические и ЭКГ-признаки заболевания

Рекомендации Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца и Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST, 2000 г.

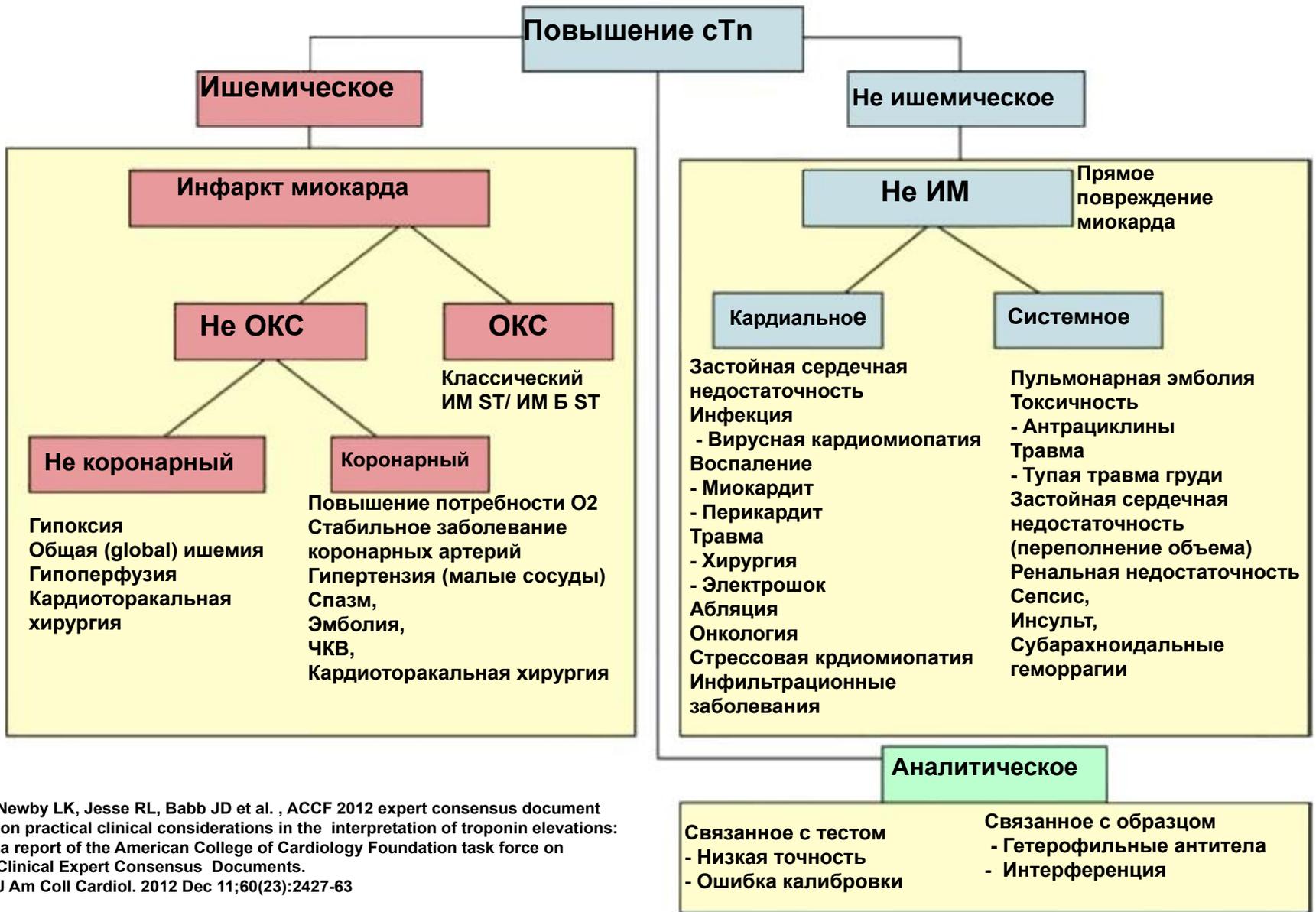
Рис. 1

Современная диагностическая классификация ОКС



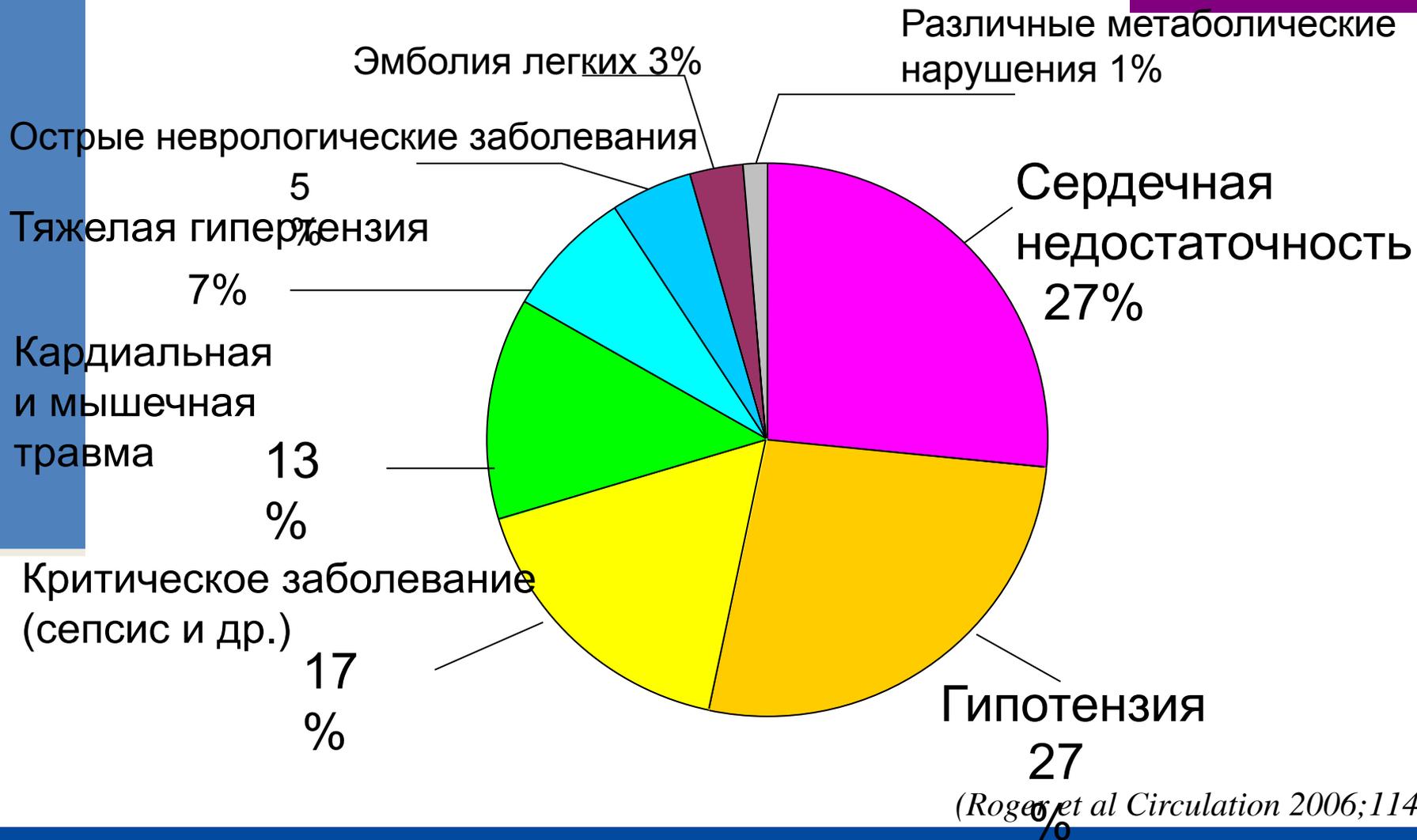
Современные возможности применения Тропонинов при остром коронарном синдроме

- Точная (высокоспецифическая и чувствительная) диагностика ИМ в ранние сроки заболевания.
- Возможность установления ИМ в поздние сроки («пропущенный» ИМ) до 7-14 дней от начала болевого синдрома или его эквивалента
- Дифференциальная диагностика между ИМ и нестабильной стенокардией (НС)
- Сортировка больных с синдромом «боль в груди» на стадии срочной госпитализации
- Стратификация больных по степени «коронарного риска» и оценка ближайшего и отдаленного прогнозов заболевания
- Выбор и оптимизация лечения больных с ОКС без подъема сегмента ST (интервенционные процедуры, консервативная терапия)
- Диагностика ИМ, возникающая во время хирургических вмешательств (кроме кардиохирургии)
- Оценка размеров инфарктной зоны
- Установление эффективности проводимой реперфузии в остром периоде ИМ (тромболитическая терапия, транслюминальная ангиопластика).



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

Причины повышения сТп, не связанные с повреждением миокарда



Определение тропонинов Т и I - количественно

Иммунохимический
анализатор

Система иммунофлуоресцентного
анализа **Triage® System**



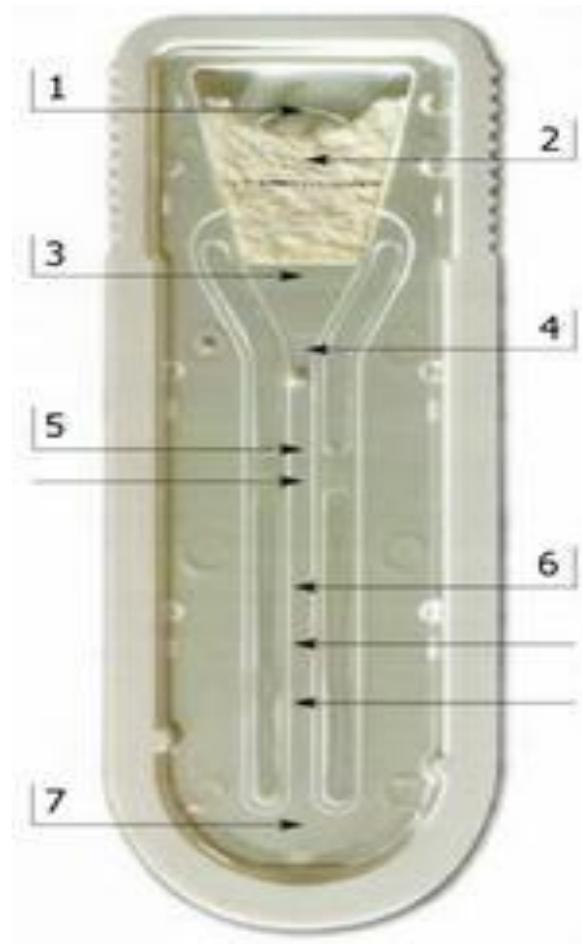
Тропонин I	–	0,05-30	нг/мл
Миоглобин	–	5-500	нг/мл
Креатинкиназа-MB	–	1-80	нг/мл
В-натрийуретический пептид	–	5-5000	пг/мл
Д-димер	–	100-5000	нг/мл

Система иммунофлуоресцентного анализа Triage® System

- Использует метод, основанный на микрокапиллярной проницаемости и иммунофлуоресценции.
- в детерминированных участках диагностической панели происходят строго определенные иммунные реакции. Образец наносится на специальную зону, в которой отфильтровываются форменные элементы крови.
- В реакционной области, в зависимости от цели исследования, находятся флуоресцентно меченые антитела или антигены, которые связываются с анализируемыми молекулами.
- По мере диффузии образца (крови или мочи) вдоль панели в зонах анализа происходит связывание анализируемых веществ с определенными антителами.
- Каждая панель содержит полный набор необходимых реактивов для проведения специфического иммунофлуоресцентного анализа.
- Использование встроенного негативного контроля при каждом анализе образца по своей сути уникально и дополняет традиционный подход, использующий внешние реактивы.

Система иммунофлуоресцентного анализа Triage® System

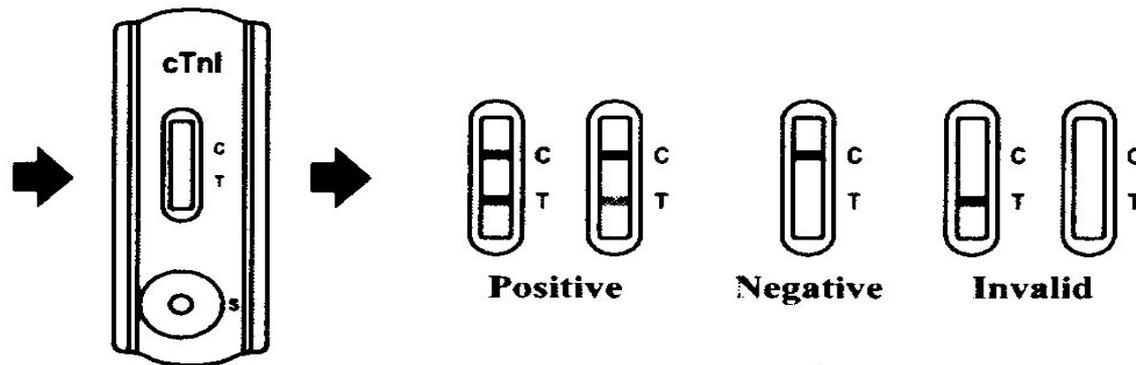
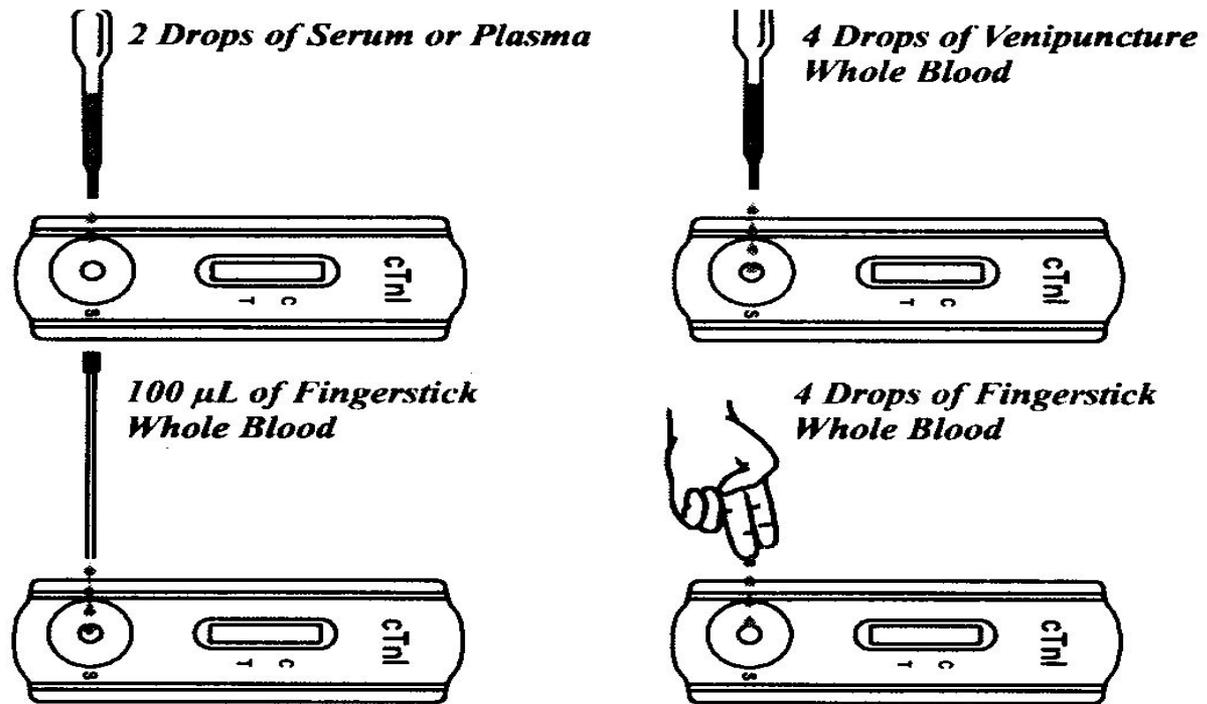
- 1) Место нанесения образца – в этот участок наносится образец крови или мочи
- 2) Фильтр – отделяет плазму от форменных элементов крови
- 3) Реакционная область – участок панели, где происходит смешивание плазмы с антителами
- 4) Гидрофобная поверхность – функционируя как барьер для жидкости, регулирует время протекания реакции
- 5) Встроенный контроль – зоны позитивного и негативного контроля гарантируют корректное проведение анализа
- 6) Зоны анализа – области панели, анализируемые Triage® MeterPlus
- 7) Конечный резервуар – место скопления остатков реагентов и образца



Тропонин качественный

- Гепаринизированная кровь, сыворотка, плазма
- 100-150 мкл образца
- Визуальная оценка по появлению окрашенной (окраска варьирует от слабой до интенсивной) полосы в тест-системе
- Через 10-20 минут врач имеет результат исследования
- Интерпретация результатов
 - положительный результат: концентрация тропонина в образце крови более определенной величины (cut-off), установленной фирмой-производителем
 - отрицательный результат не свидетельствует об отсутствии повреждения миокарда, если есть клинические проявления (необходимо повторное определение его с учетом кинетики появления в крови)

Определение тропонинов Т или I- качественное



Тропонин качественный

- Повышенным принято считать уровень концентрации тропонинов, ниже которого результат определения их не представляет клинического значения, а выше - соответствует с высокой степенью достоверности ОКС.
- Основные разработчики диагностических тест-систем для качественного определения маркеров выработали для своих методов четкое значение уровня патологических значений с учетом аналитических и клинических характеристик. Так, для Тн Т он равен 0,1 нг/мл, а для Тн I – 0,5 нг/мл

FAVR-H (Белок, связывающий жирные кислоты, сердечная форма)- сБСЖК

- **сБСЖК**– класс цитоплазматических протеинов, связывающих длинные цепи жирных кислот. Широко представлены в различных типах клеток и играют важную роль во внутриклеточном обмене жирных кислот. В мышечной ткани сердца содержится высокая концентрация 10-20% от всего количества цитоплазматических белков.
- **сБСЖК**–белок с молекулярной массой 15 кДа. Является ранним маркером некроза миокарда, он обладает сходной с миоглобином кинетикой, однако имеет большую специфичность.
- Диагностически значимое повышение уровня сБСЖК наблюдается через 1 час от начала болевого синдрома. Уровень сБСЖК в крови достигает максимальных значений через 6 часов после повреждения миокарда и возвращается к нормальному значению через 12-16 ч

ГАВР-Н (Белок, связывающий жирные кислоты, сердечная форма)- сБСЖК

- В зарубежных исследованиях применяется качественный иммунохроматографический экспресс-тест «CardioDetect», Германия, порог чувствительности к сБСЖК - **7 нг/мл**
- Использование низкого порогового значения связано со сравнительно большим количеством ложноположительных результатов в исследованиях и, соответственно, не очень высокой диагностической точности теста, из-за чего данная методика не включена в международные рекомендации по диагностике ОКС
- Качественный иммунохроматографический экспресс-тест «КардиоБСЖК» был разработан в России (НПО «БиоТест», г. Новосибирск), способен выявлять диагностически значимый для ОИМ уровень сБСЖК в крови с высокой специфичностью и чувствительностью, имеет порог чувствительности к БСЖК **15 нг/мл**

ГАВР-Н (Белок, связывающий жирные кислоты, сердечная форма)- сБСЖК

- Количество сБСЖК в крови увеличивается пропорционально обширности и глубине зоны инфаркта, и достигает уровня более 200-300 нг/мл при верхней границе нормы 15 нг/мл.
- При обследовании 2287 больных с острым коронарным синдромом у 332 человек (14,5%) были выявлены повышенные уровни сБСЖК (>8 нг/мл). Повышенные уровни позволяли выявить лиц с большим риском нежелательных событий даже среди больных с нормальным уровнем тропонина I.
- **Ограничения использования:** низкая специфичность из-за наличия в скелетной мускулатуре и повышения при почечной недостаточности.

Временные интервалы диагностической значимости биохимических маркеров при остром ИМ

Биохимический маркер	Содержание в норме	Начало повышения (часы)	Максимальное повышение (часы)	Степень повышения	Продолжительность	Сроки нормализации
Миоглобин	До 80 нг/л	0,5-2	5-12	5 -20 раз	18-30 ч	30 ч
КФК- МВ	До 25 МЕ/л	4—6	4 — 12	2 -10 раз	24 ч	24—48 ч
Тропонин Т	До 0,1 нг/л	4-16	15-20	30-200 раз	10 -15 сут	10 -15 сут
Тропонин I	До 0,3 нг/л	2-6	60-80	20-50 раз	10 -15 сут	10 -15 сут
сБСЖК	Менее 15 нг/ мл	1-3	4-6	10-20 раз	12-16 час	18-20 час
КФК	До 200 МЕ/л	6—12	18—24	2 -20 раз	3 - 4 сут	4 сут

Чувствительность и специфичность биохимических маркеров при ОКС

Биохимический маркер	Дискриминационное значение	Чувствительность (%) через 3-6 часов	Чувствительность (%) через 6-12 часов	Специфичность (%)
Миоглобин	Более 80 нг/л	75	95	30-60
КФК- МВ	более 25 МЕ/л	46	90	60-90
Тропонин Т	0,1 нг/л	60-90	82-96	85-98
Тропонин I	0,3 нг/л	60-90	87-100	80-98
сБСЖК	15 нг/ мл	92	95	83-100
КФК	Более 200 МЕ/л	20	60	50-80

Факторы, влияющие на кардиоспецифические маркеры

- Особенности кровоснабжения разных областей сердечной мышцы определяют различия во времени появления и концентрации кардиоспецифических маркеров в сыворотке крови больных инфарктом миокарда различной локализации. У больных ИМ передне-перегородочной локализации уровни КФК-MB и миоглобина повышаются раньше и достигают более высоких значений, чем при задне-диафрагмальных ИМ
- Субэндокардиальные инфаркты сопровождаются как правило, незначительной ферментемией

Факторы, влияющие на кардиоспецифические маркеры

- Высокая степень атеросклеротических изменений коронарных сосудов затрудняет попадание маркеров в общий кровоток
- Выраженная недостаточность кровообращения снижает вымывание кардиоспецифических маркеров в кровоток
- Каждый из кардиоспецифических маркеров имеет характерную динамику концентрации при ИМ, зависящую от строения и размера молекул, а также особенностей метаболизма в организме. Поэтому при интерпретации результатов исследования необходимо обязательно учитывать время взятия крови по отношению к моменту развития ИМ

Применение биохимических маркеров для диагностики и оценки состояния у больных с ОКС

- при длительной боли в грудной клетке в сочетании со стойкими диагностически значимыми подъемами сегмента ST на ЭКГ нет необходимости ожидать результата определения маркеров некроза миокарда в крови. Определение концентрации биохимических маркеров в этой ситуации не влияет на лечебную тактику, однако *для подтверждения диагноза* ИМ необходимо повторное определение маркеров некроза миокарда

Применение биохимических маркеров для диагностики и оценки состояния у больных с ОКС

- При ОКС с подъемами сегмента *ST* использование биохимических маркеров является целесообразным также *для суждения об успехе ТЛТ*. С этой целью рекомендуется брать кровь для оценки уровня маркера некроза до начала ТЛТ и через 90 -120 мин после ее начала. Полагают, что многократное повышение содержания в крови маркера некроза миокарда к 90-й минуте по сравнению с исходным содержанием является чувствительным признаком успешной реканализации инфарктсвязанной артерии . Это явление обозначается в литературе как wash-out-феномен — феномен быстрого вымывания биомаркера в кровотоки через открытый в результате реканализации сосуд

Применение биохимических маркеров

В случае неинформативной ЭКГ у больного с подозрением на ИМ рекомендуется определять маркеры некроза (как ранние, так и поздние) со следующей частотой

Маркер	При поступлении	Через 2-4 ч	Через 6-9 ч	Через 12-24 ч
Ранний (<6 ч)	X	X	X	(X)
Поздний (>6 ч)	X	X	X	(X)

Примечание: (X) —дополнительные определения

Allan H.W. Wu, Fred S. Apple et al. Clinical Chemistry 1999;45:7:1104—1121

Применение биохимических маркеров для диагностики и оценки состояния у больных с ОКС

- *Для ранней диагностики ИМ* (менее 6 ч после начала боли) целесообразно использовать миоглобин из-за его высокой чувствительности (91% в 1-й час после поступления)
- Определение содержания миоглобина с высокой точностью исключает ИМ, однако низкая специфичность этого теста требует в дальнейшем определения у больных с повышенной концентрацией миоглобина содержания более специфичного маркера ИМ (МВ-КФК или сердечного тропонина) для подтверждения наличия некроза миокарда

Применение биохимических маркеров для диагностики и оценки состояния у больных с ОКС

- *Для поздней диагностики ИМ* много лет использовалось определение в крови концентрации изофермента ЛДГ-1. Более специфично в отношении некроза миокарда определение сердечных тропонинов
- Поскольку значение сердечных тропонинов может оставаться повышенным после некроза миокарда в течение 7—10 дней и более, повышенное содержание сердечных тропонинов связывают с последним (наиболее недавним) клиническим событием

Применение биохимических маркеров для диагностики и оценки состояния у больных с ИМ

- Выявление *рецидива ИМ* может представлять специфические диагностические трудности, поскольку повышение уровня тропонинов может быть длительным и в этом случае время начального повреждения миокарда сложно выяснить. При подозрении на рецидив ИМ следует определять ранние маркеры некроза миокарда (миоглобин и КФК-МВ)

3-е международное определение ИМ

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. Circulation, 2012 Aug 24

Новые диагностические критерии:

- предпочтительными маркерами ИМ **являются тропонин Т или I;**
- выявление повышения и / или снижения маркера, по крайней мере на одно значение 99-ой перцентили, соответствующее верхней границе референтного уровня (уровень 99-ой перцентили x 2);
- конкретные значения уровня 99-ой перцентили референтной перцентили устанавливаются производителями конкретных высокочувствительных тропониновых тестов;
- концентрации тропонинов должны выражаться в нг/л или пг/мл;

Только высокочувствительные тесты способны определять тропонин в нормальной популяции

Высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов становится одним из важнейших диагностических критериев нового универсального определения ИМ

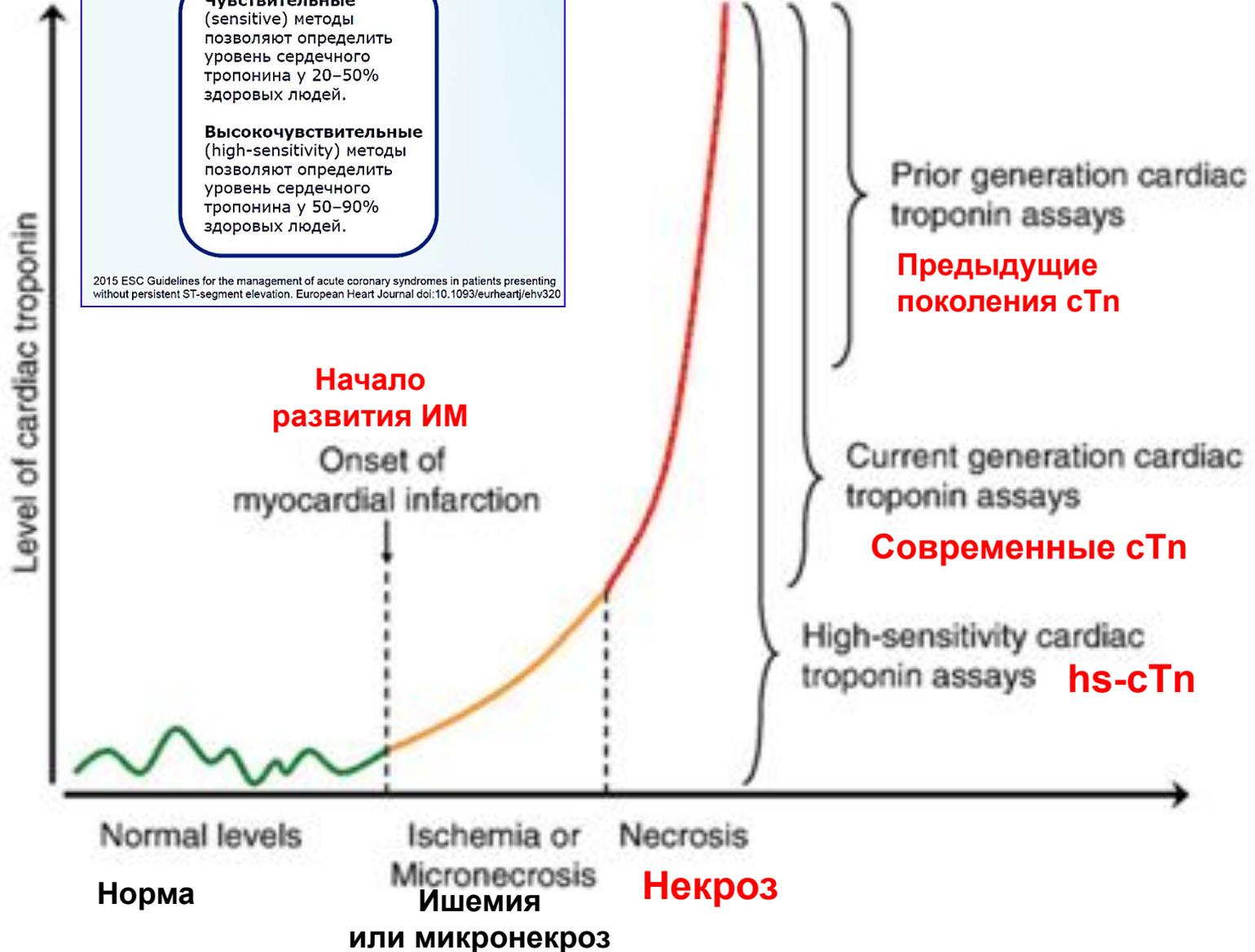
Аналитическая чувствительность тестов на Тропонин

Что такое высокочувствительный тропонин?

Чувствительные (sensitive) методы позволяют определить уровень сердечного тропонина у 20–50% здоровых людей.

Высокочувствительные (high-sensitivity) методы позволяют определить уровень сердечного тропонина у 50–90% здоровых людей.

2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehv320



Высокочувствительные кардиальные тропонины - hs-cTn – новый этап в кардиологии

- hs-cTn тесты классифицируют по степени их чувствительности – проценту лиц нормальной популяции, у которых определяется концентрация cTn ниже верхнего нормального уровня (99-я перцентиль)- у 95% здоровых лиц
- hs-cTn тесты определяют уровни тропонинов от 1,0 нг/л (0,001 нг/мл) и находящиеся *ниже* значения, соответствующего 99-ой перцентили; CV < 10%.
- При использовании новых тестов циркулирующие кардиальные тропонины обнаруживаются почти у всех здоровых людей

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

Высокочувствительные кардиальные тропонины - hs-cTn – новый этап в кардиологии

Многочисленными исследованиями показано, что:

1) *нормальные* уровни кардиальных тропонинов составляют 2-5 нг/л (0,002-0,005 нг/мл)

2) верхний референтный уровень (99-ая перцентиль) для конкретного диагностического набора и его платформы зависит от производителя и имеет собственное значение

3) Тропониновые тесты со значениями КВ при 99-ой перцентили от 10% до 20% ($10\% < \text{КВ} \leq 20\%$) обозначаются как «*современные*» и полагаются допустимыми к использованию, однако у них из-за большой «серой зоны» высокая вероятность ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

4) Тропониновые тесты с $\text{КВ} > 20\%$ в клинической практике использоваться не должны

5) В общей популяции значения hs-cTn тестов, слегка превышающие пограничный уровень, выявляют лиц с повышенным риском структурных заболеваний миокарда и риском смертности от всех причин

Аналитические характеристики ВЧ-тестов на тропонин

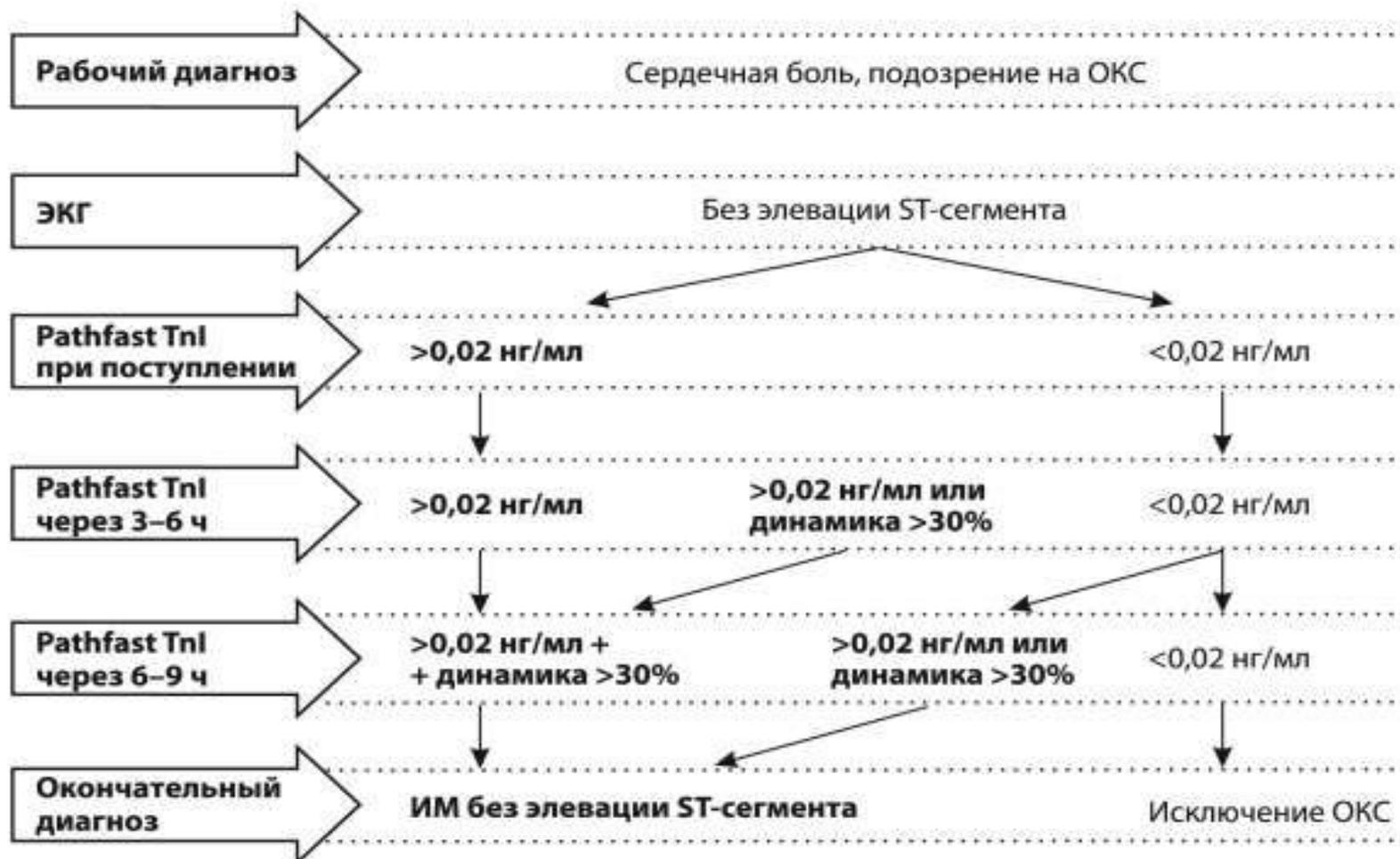
Тест	Чувствительность, нг/мл	99-ая перцентиль, нг/мл	10% CV, нг/мл
Beckman Coulter Access Accu	0,01	0,04	0,06
Siemens Immulite 1000 Turbo	0,15	N/A	0,64
Siemens Dimension RxL	0,04	0,07	0,14
Siemens Stratus CS	0,03	0,07	0,06
Ortho Vitros ECI ES	0,012	0,034	0,034
Roche hscTnT	0,002	0,014	0,014
Mitsubishi Chemical PATHFAST	0,001	0,020	0,014
Inverness Biosite Triage (r)	0,01	0,056	N/A
Response Biomedical RAMP	0,03	<0,1	0,21
Roche Cardiac Reader	0,05	<0,05	N/A

Высокочувствительные кардиальные тропонины - hs-cTn – новый этап в кардиологии

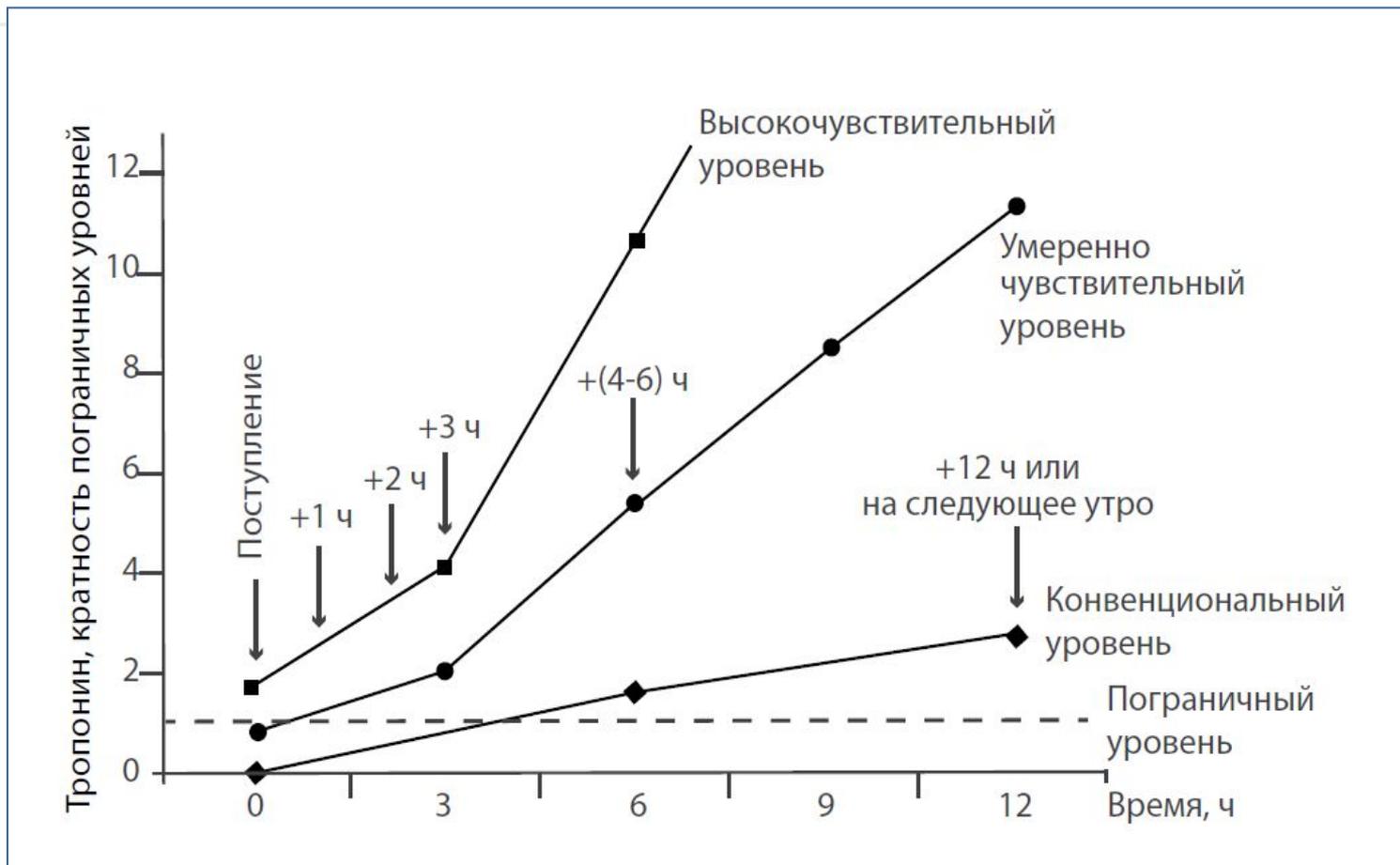
- При стабильных заболеваниях коронарных артерий повышенные уровни hs-cTn связаны с риском кардиоваскулярной смерти и сердечной недостаточности, но не с риском ИМ;
- У пациентов с симптомами ОКС hs-cTn – это **ранний маркер** ИМ, который, по сравнению с "обычными» cTn тестами, выявляет большее количество пациентов с диагнозом ИМ без подъема сегмента ST и является независимым предиктором неблагоприятных исходов;
- Динамика уровней hs-cTn (повышение в интервалах 0-1 час или 0 - 3 часа, постоянство, снижение концентрации в крови) дифференцирует острый некроз кардиомиоцитов от их хронического повреждения,
- С помощью **серийного измерения hs-cTn** диагноз ИМ можно исключить уже в первые часы после поступления
- Повышенные уровни hs-cTn могут быть связаны и с неишемическими причинами, которые следует устанавливать

Алгоритм измерения hs-TnI

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

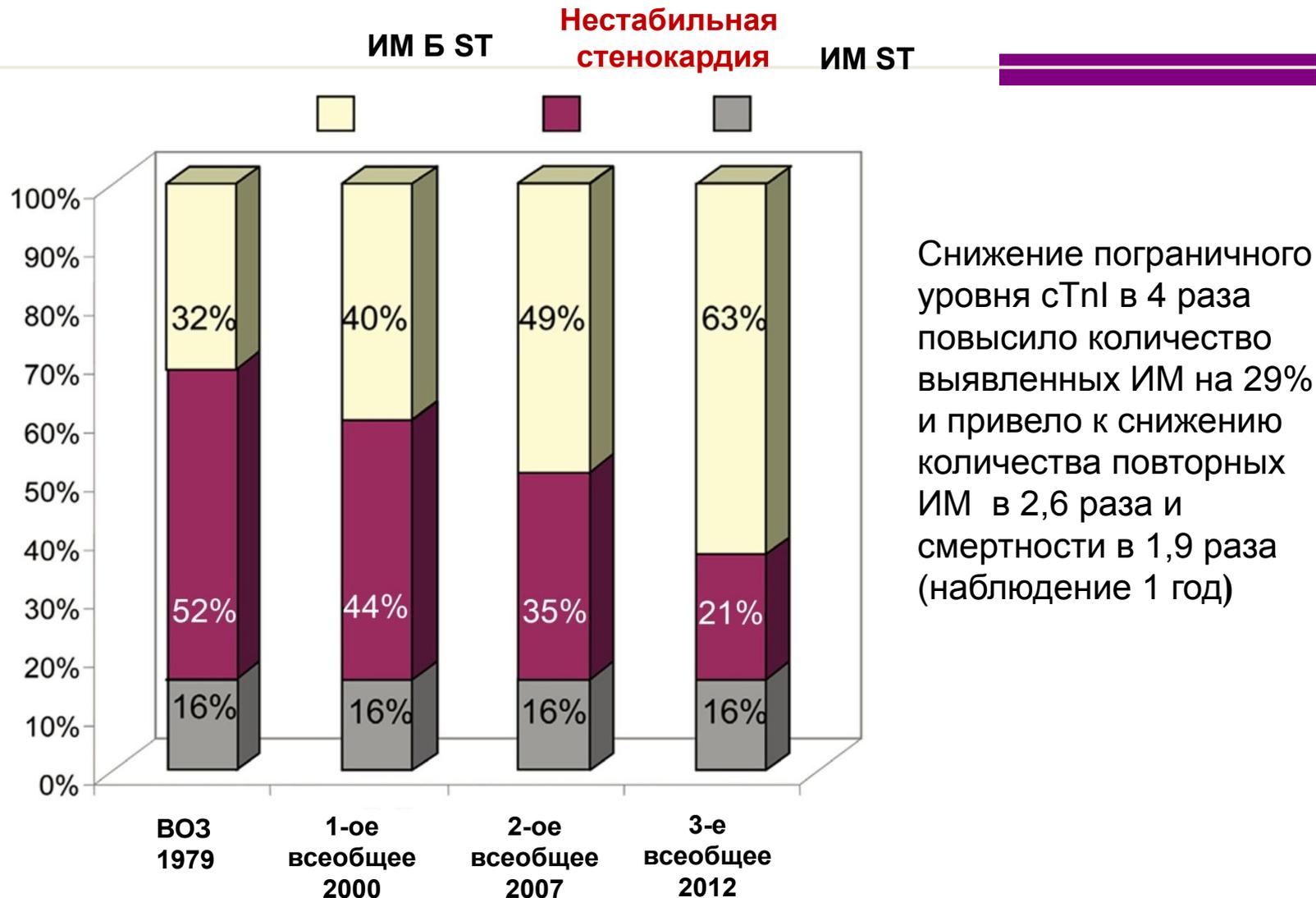


Скорость постановки диагноза ИМ без подъема сегмента ST с помощью различных тропониновых тестов



hs-Tn предназначен для более раннего выявления повреждений миокарда при симптомах ишемии

Доли различных инфарктов миокарда, выявляемых согласно различным международным критериям



Сердечная недостаточность

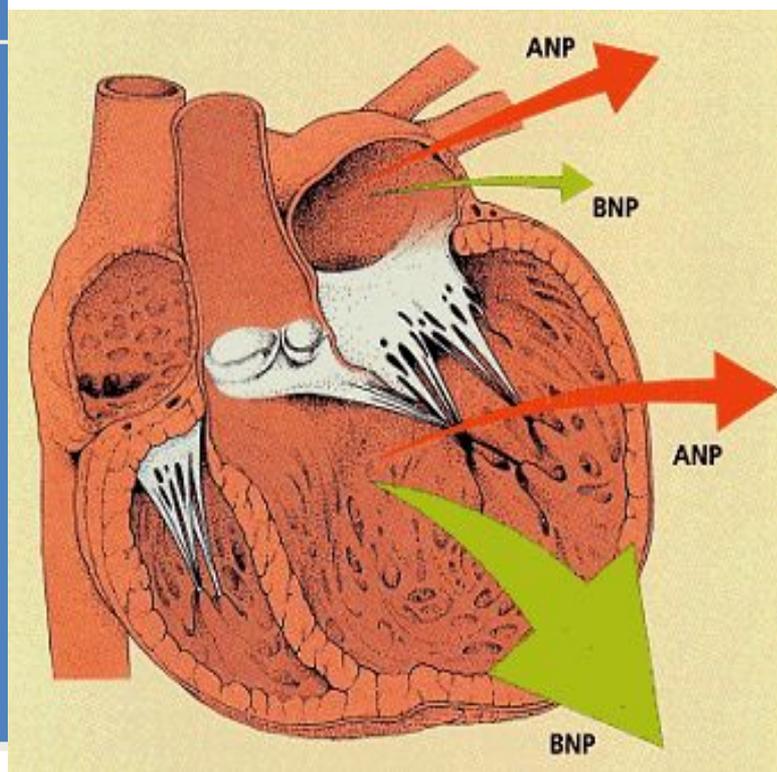
СН — это синдром, возникающий при неспособности сердца из-за ухудшения его насосной функции обеспечивать адекватное кровоснабжение организма. (Академик РАМН В.А. Алмазов учебник «Внутренние болезни», С.-Петербург, 2000)

Симптомы

- Учащенное дыхание (одышка)
- Частый кашель, особенно в лежачем положении
- Опухшие ступни, колени и ноги
- Вздутие живота и боли
- Усталость
- Головокружение или обмороки
- Внезапная смерть

С 90-х годов прошлого столетия активный поиск лабораторных маркеров сердечной недостаточности

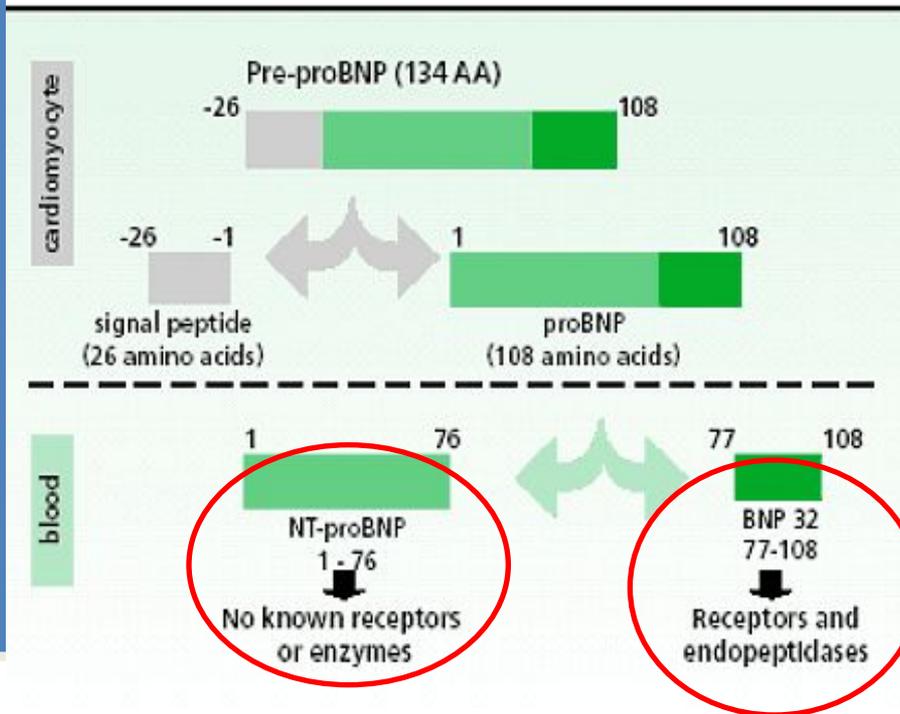
Натрийуретические пептиды



- В 1985 году M.Cantin и J.Genest описали активный фактор, названный **предсердным натрийуретическим пептидом (ANP)**, как гормональный фактор, регулирующий водно-электролитный гомеостаз и АД.
- В 1988 году Sudoh выделил из мозга свиньи схожий с ANP натрийуретический пептид, который был назван **МОЗГОВЫМ натрийуретическим пептидом (BNP)**.
- Третий гомологичный натрийуретический пептид, называемый **CNP –С-тип**, продуцируется в ткане мозга и эндотелии

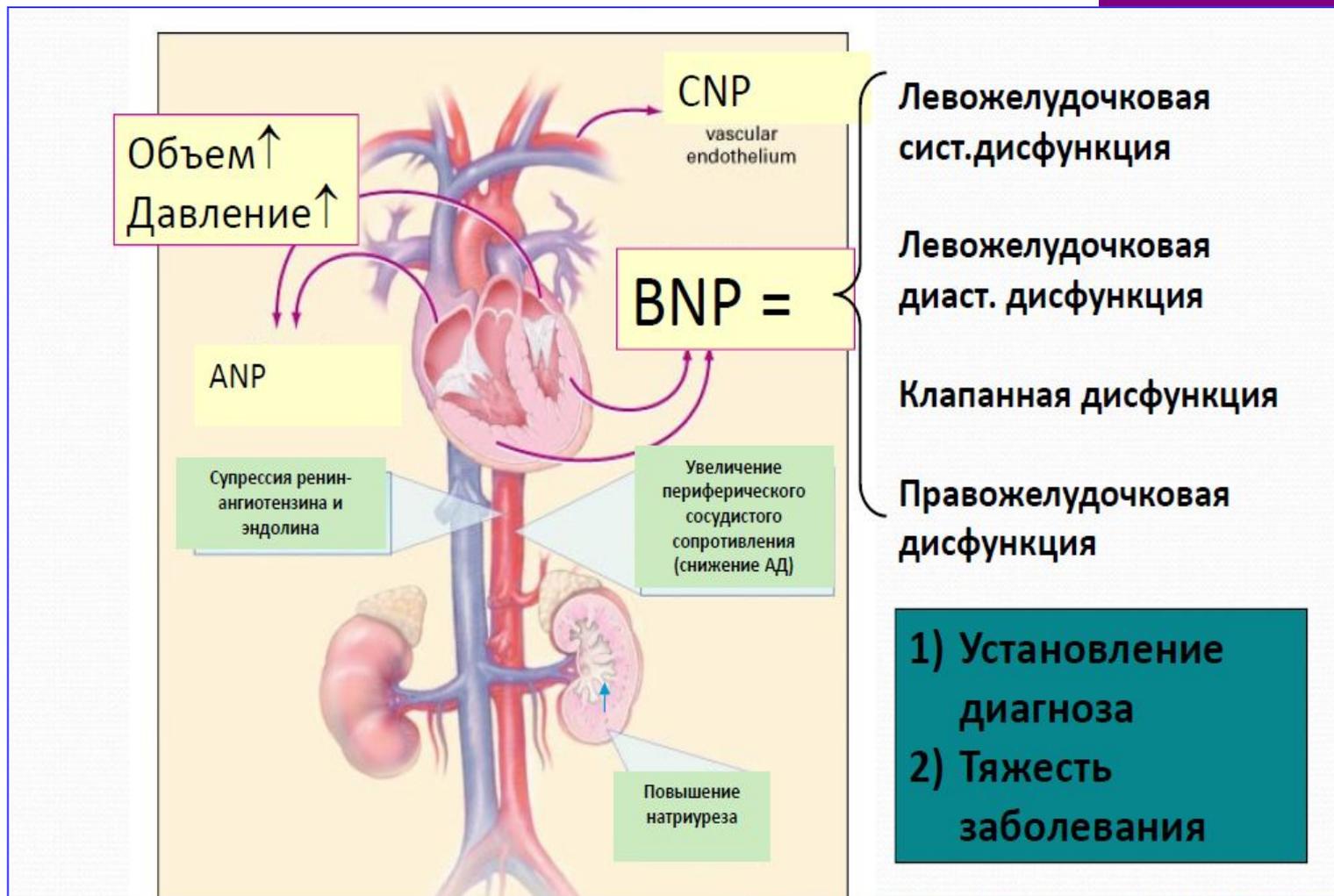
Натрийуретические пептиды

Figure 1: Synthesis and secretion of BNP

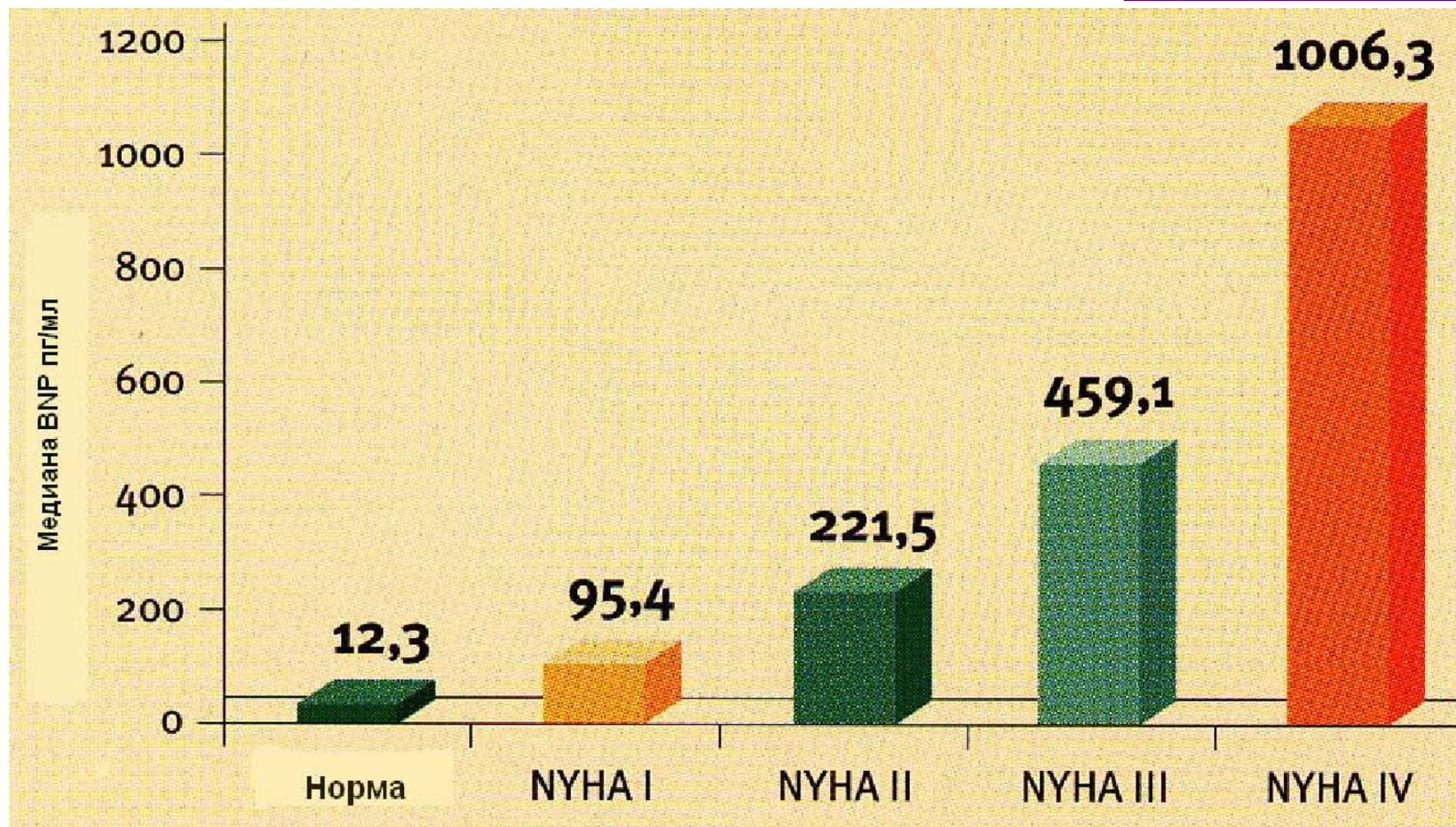


- ANP и BNP синтезируются как прогормоны. Под влиянием соответствующих стимулов к высвобождению они расщепляются и поступают в циркулирующую кровь в виде пептидов.
- С- концевые фрагменты их гормонально активны, но в крови присутствуют в эквивалентных концентрациях N-концевые фрагменты.
- Ведущим стимулом синтеза и секреции натрийуретических пептидов, предсердиями и желудочками является повышение растяжимости миокарда и повышения давления в камерах сердца

BNP - количественный маркер кардиального стресса



Содержание BNP при различных стадиях сердечной недостаточности



Мозговой натрийуретический пептид NT-proBNP

- Наиболее чувствительный маркер острой недостаточности (ССН)
- Коррелирует с тяжестью и функциональным классом ССН
- Уровень увеличивается пропорционально угрозе остановке сердца и является прогностическим показателем летального исхода
- Проспективно определяет риск развития сосудистых осложнений при ОКС

Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года (класс II уровень С)

- Измерение содержания натрийуретических гормонов (BNP или NT-proBNP) показано:
 1. Для исключения альтернативной причины одышки (если уровень ниже значения, используемого для исключения СН – ее наличие крайне маловероятно)
 2. Для определения прогноза

Преимущества определения NT-proBNP перед BNP

BNP

1. Гормонально активный
2. Сразу после высвобождения выводится из кровотока период полужизни ~ 20 мин
3. Концентрация в крови зависит от суточных колебаний, отражает состояние миокарда в момент определения и быстро изменяется в зависимости от состояния пациента и функции левого желудочка
4. Относительно низкие плазменные уровни (затрудняет диагностику СН на ранних стадиях, при высоком функциональном классе)
5. Низкая стабильность в плазме

NT-proBNP

1. Гормонально не активный
2. После выработки определяется в крови в течение нескольких дней, период полужизни ~ 60 - 120 мин
3. Кумулятивный уровень NT-proBNP отражает функцию миокарда в целом. Уровни в крови коррелируют со степенью нарушения сердечной функции Не подвержен циркадным ритмам
4. Высокие плазменные концентрации (позволяют выявлять ранние нарушения функции миокарда, диастолические дисфункции)
5. Высокая стабильность в плазме (до 5 дней при комнатной температуре)

Концентрация NT-proBNP для различных групп пациентов

Показатель	Мужчины (45–59 лет)	Женщины (45–59 лет)	мужчины (>=60 лет)	Женщины (>=60 лет)
Концентрация	93 пг/мл	144 пг/мл	172пг/мл	225пг/мл
Чувствительность	96%	94%	97%	98%
Специфичность	67%	69%	70%	68%
Положительный прогностический показатель	57%	48%	52%	54%
Отрицательный прогностический показатель	97%	97%	98%	98%

Использование NT -proBNP в клинической практике.

Скрининг

- *<125 пг/мл: Сердечная недостаточность маловероятна.*

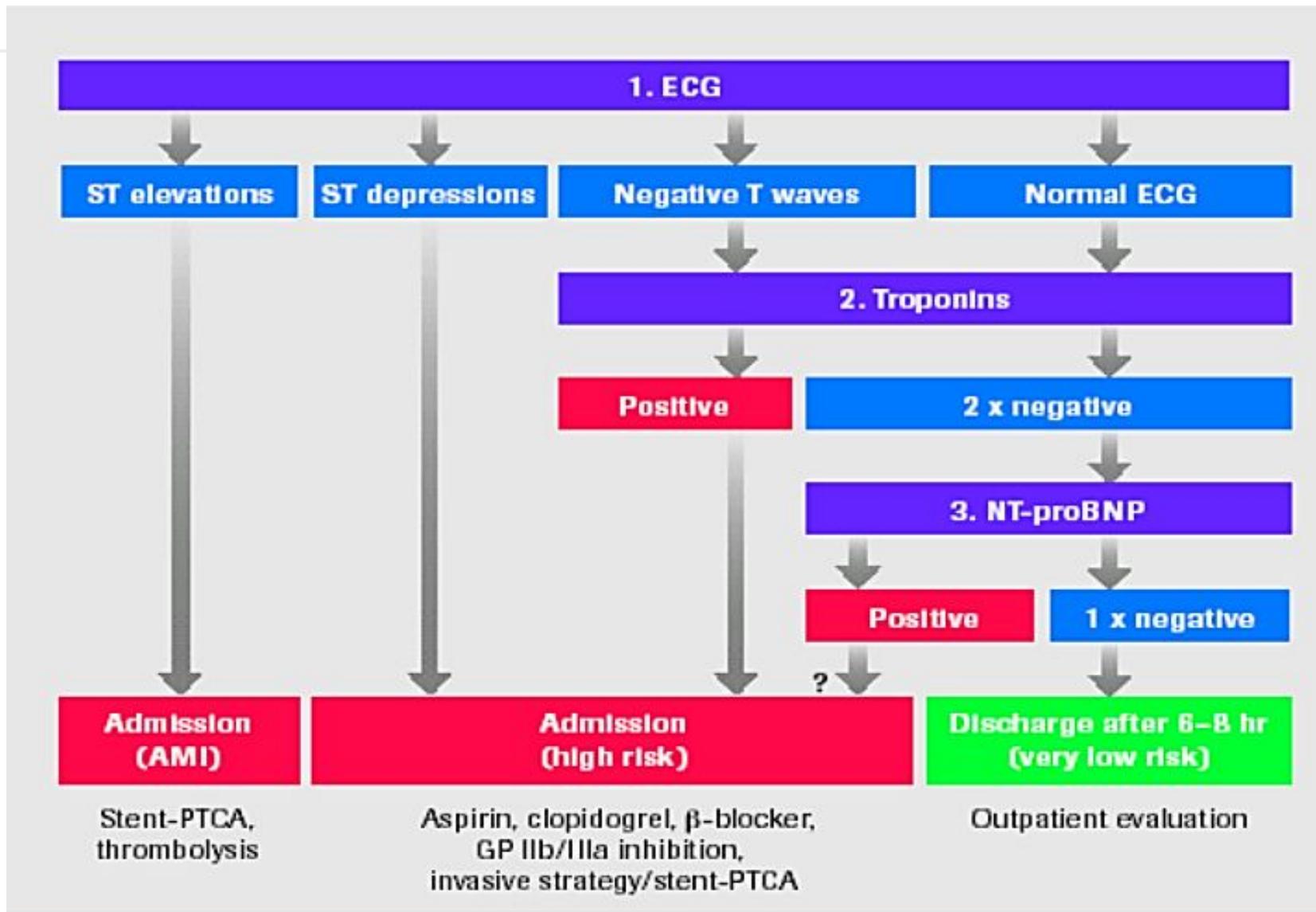
Уровни NT-proBNP ниже 125 пг/мл приняты как нормальные и нарушения функции сердца могут быть исключены с высокой вероятностью (отрицательный прогностический показатель $\geq 98\%$) (*≥ 70 лет: увеличение с возрастом, около 80 лет -150 пг/мл*)

- *>125 пг/мл: Сердечная недостаточность вполне вероятна.*

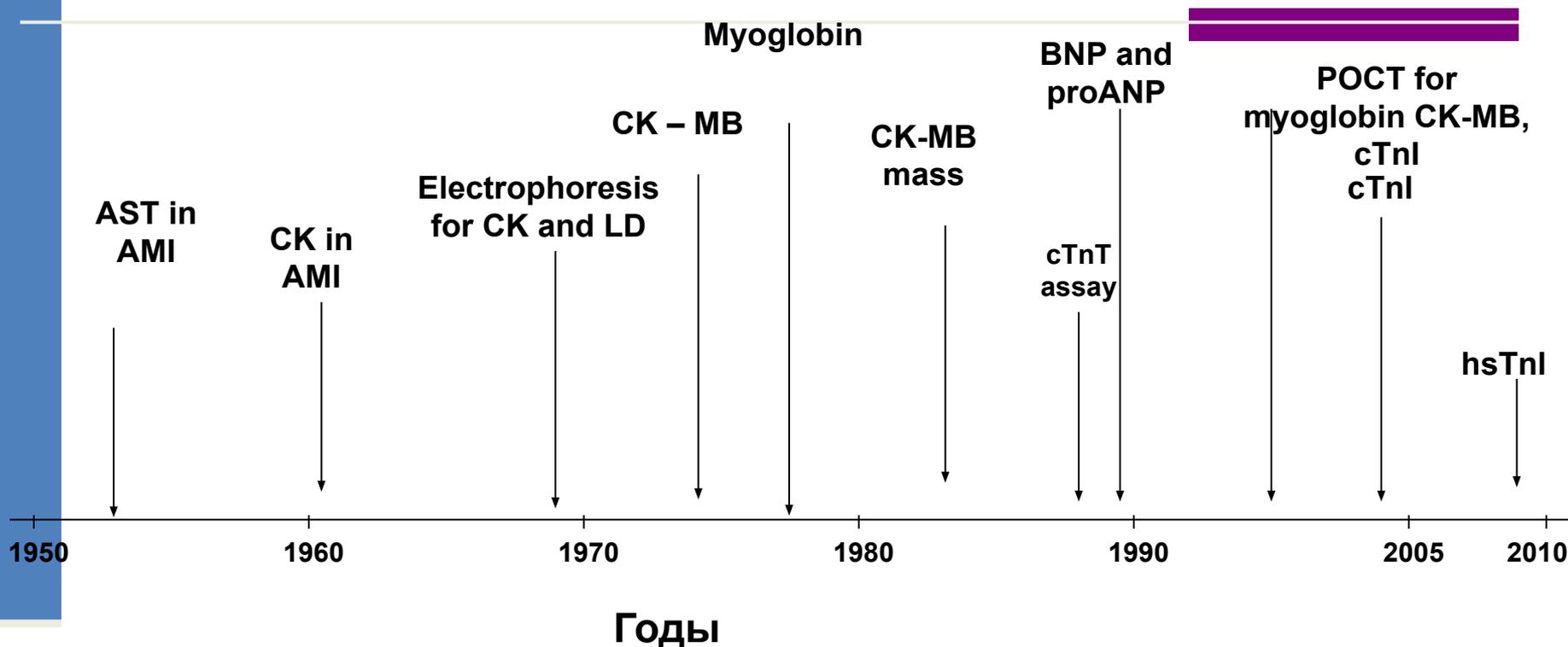
Уровни NT-proBNP выше 125 пг/мл могут отражать наличие или развитие нарушений сердца и ассоциироваться с повышенным риском сердечных осложнений.

- *Чем выше концентрация NT-proBNP, тем выше вероятность сердечной недостаточности!*

Алгоритм ведения больного в отделениях неотложной терапии в зависимости от данных ЭКГ, уровня тропонина Т и NT-proBNP



Эволюция специфичности и чувствительности кардиомаркеров



Timeline history of assay methods for markers of cardiac tissue damage and myocardial function.

AST: aspartate aminotransferase

ANP: atrial natriuretic peptide

CK: creatine kinase

BNP: brain natriuretic peptide

LD: lactate dehydrogenase

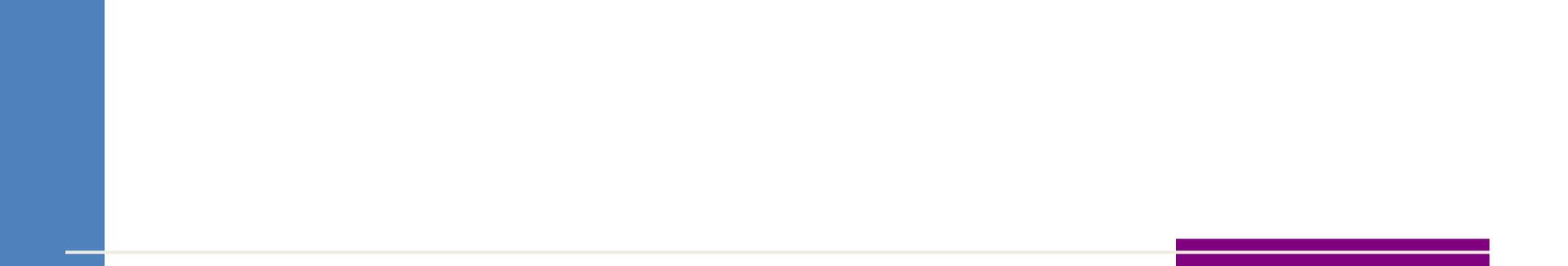
POCT: point-of-care testing

cTn: cardiac-specific troponin

IMA: ischaemia-modified albumin

Сердечно-сосудистый континуум





Спасибо за внимание!