



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования»  
Минздрава России

# Клиническое значение повышения диагностической эффективности лабораторных исследований



Долгов Владимир Владимирович

Доктор мед.наук, профессор

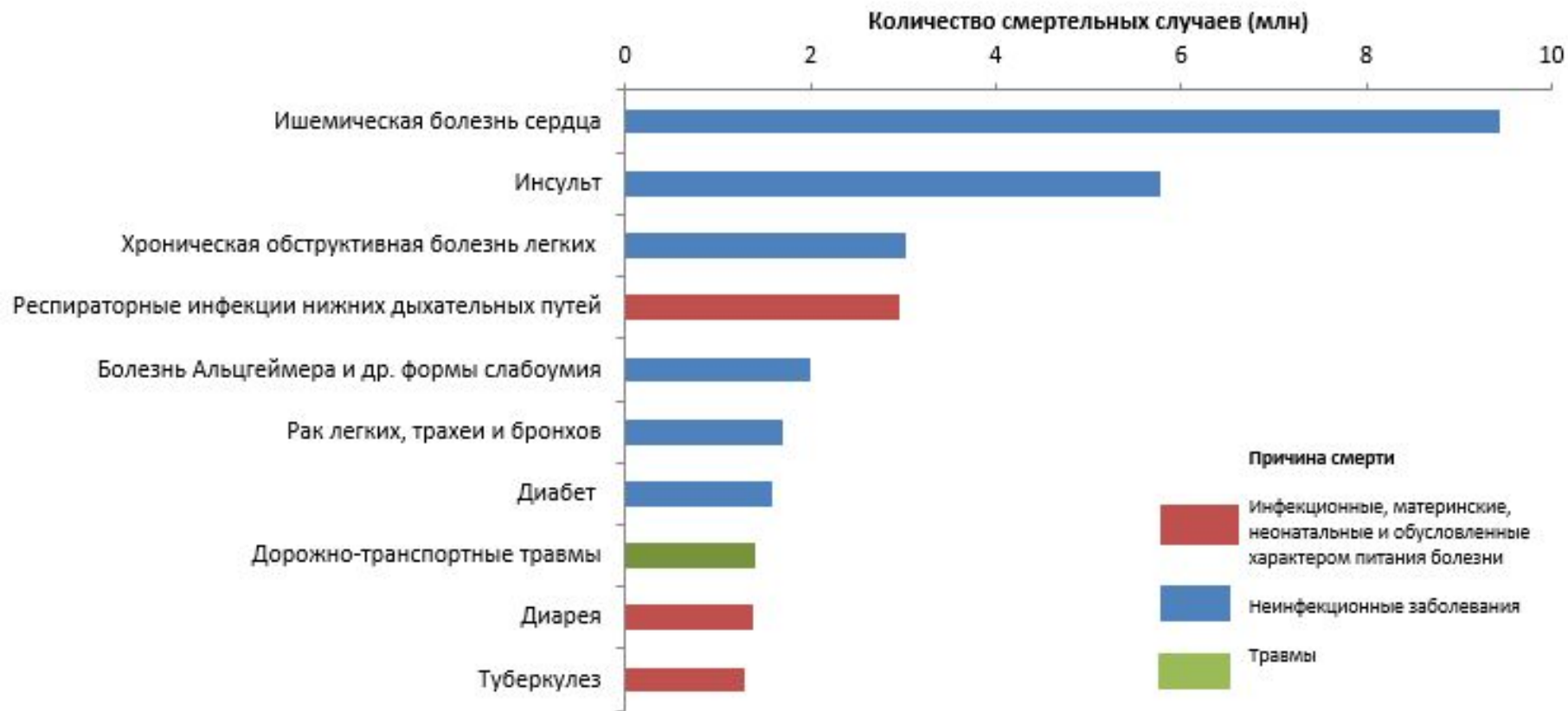
[vvdolgov@inbox.ru](mailto:vvdolgov@inbox.ru)



КАФЕДРА  
КЛД



# 10 основных причин смертности в Мире (данные 2016 года)



Источники: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.



# История



Образцов  
Василий  
Парменови  
ч



Стражеско  
Николай  
Дмитриевич

- В начале 19 века (чуть более 100 лет назад) представления об инфаркте миокарда вообще не было)
- В 1909 году на первом съезде терапевтов в Москве В. П. Образцов и Н. Д. Стражеско делают доклад: «К симптоматологии и диагностике тромбоза венечных артерий». Это было первое в мире клиническое описание инфаркта и в нем точно указана причина – тромбоз



# История диагностики коронарного синдрома



Самойлов  
Александр  
Филлипови  
ч



Зеленин  
Владимир  
Филиппович



Аничков  
Николай  
Николаевич

- 1911

- На III Съезде терапевтов В. Ф. Зеленин расшифровывает язык электрокардиограмм и преподносит ЭКГ как главный инструмент клинициста. Сделан решающий шаг во внедрении метода, пионером которого был физиолог из Казанского Университета А. Ф. Самойлов, который первым в России использовал ЭКГ для изучения больного сердца.

- 1912 На заседании общества русских врачей Н. Н. Аничков делает доклад о влиянии холестерина на развитие атеросклероза. Его выводы десятилетия будут вызывать ожесточенные споры в мире, пока их не подтвердит Фремингенское исследование. Это достижение признано в США одним из 10 важнейших открытий в медицине.

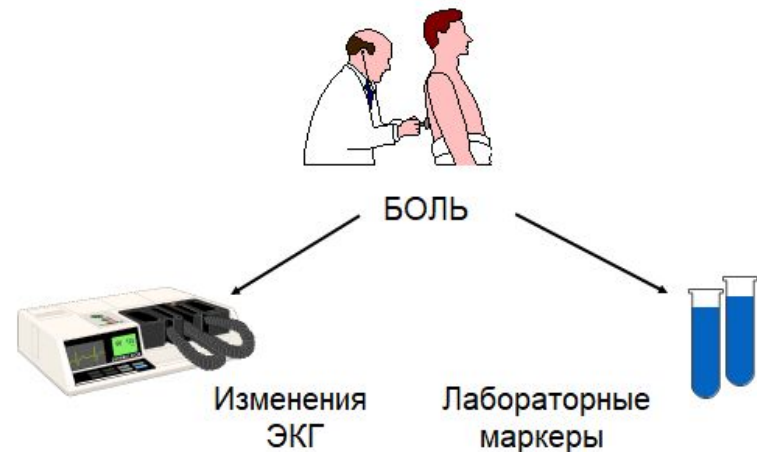
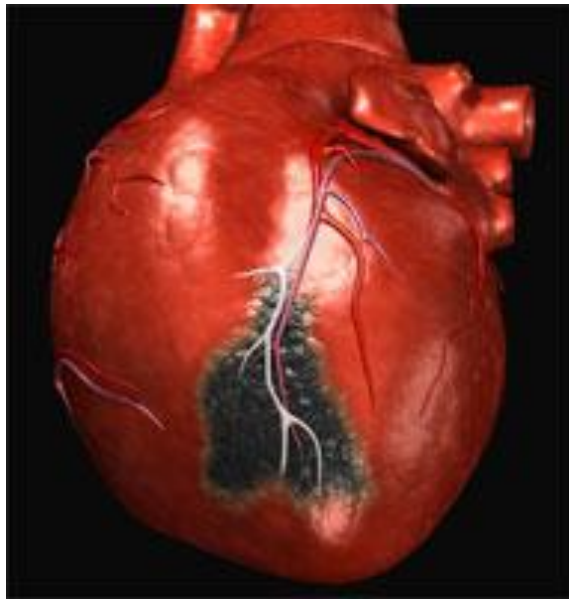


# Традиционные представления об инфаркте миокарда

- Инфаркт миокарда – окклюзия коронарной артерии и образование зоны некроза
- В основе окклюзии – формирование

**ОСНОВНЫЕ ПРИЗНАКИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА**

лбоз



# Критерии инфаркта миокарда, сформулированные ВОЗ (конец 20 столетия)

1. Грудная жаба длительностью более 30 минут
2. Характерные для инфаркта изменения ЭКГ по крайней мере в 2 из 12 стандартных отведений
3. Повышение и последующее снижение активности кардиоспецифических ферментов в сыворотке

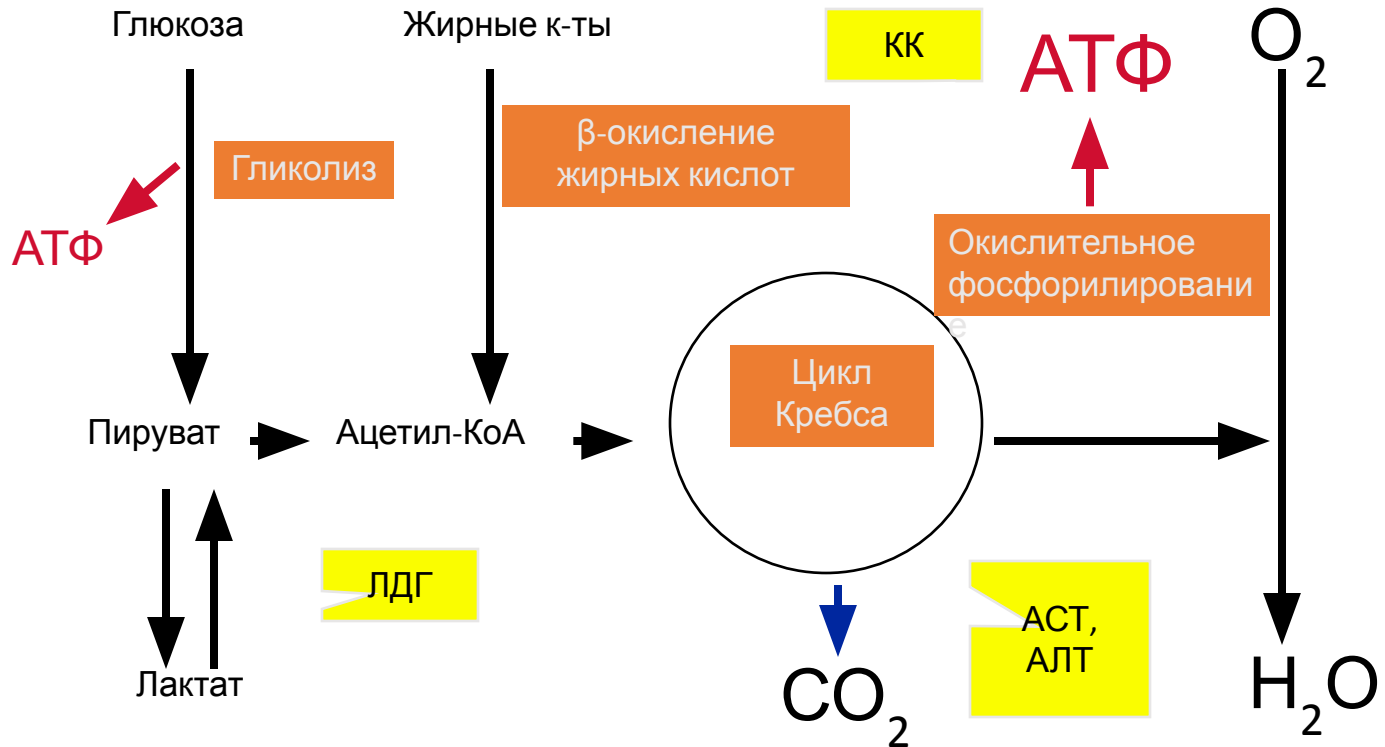


## Особенности метаболизма миокарда

- Специфических сугубо «сердечных» путей метаболизма в сердце не существует;
- В миокарде нет запасов субстратов, все поступает с кровотоком;
- Энергетический метаболизм выше, чем в других органах и тканях;
- Сердце - орган с предпочтительно липидным метаболизмом;
- В качестве субстратов могут быть использованы разнообразные метаболиты;
- Маркерами инфаркта миокарда выступают ферменты, участвующие в энергетическом обмене;

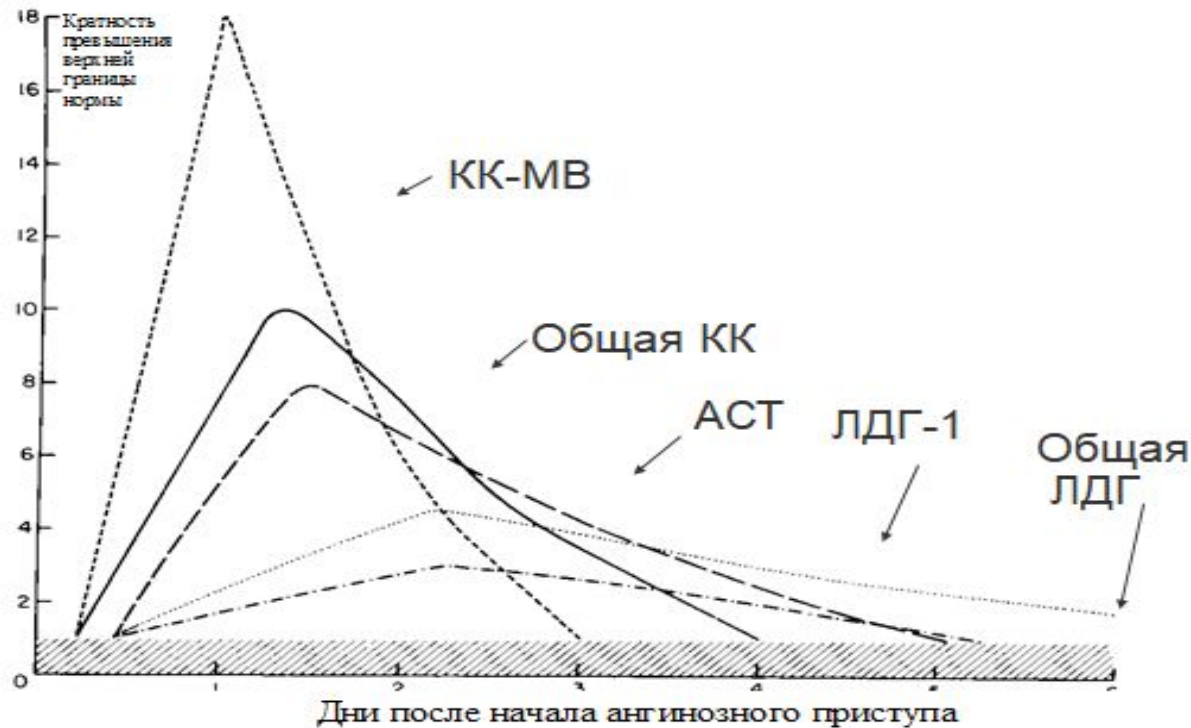


# ОСНОВНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПУТИ В МИОКАРДЕ

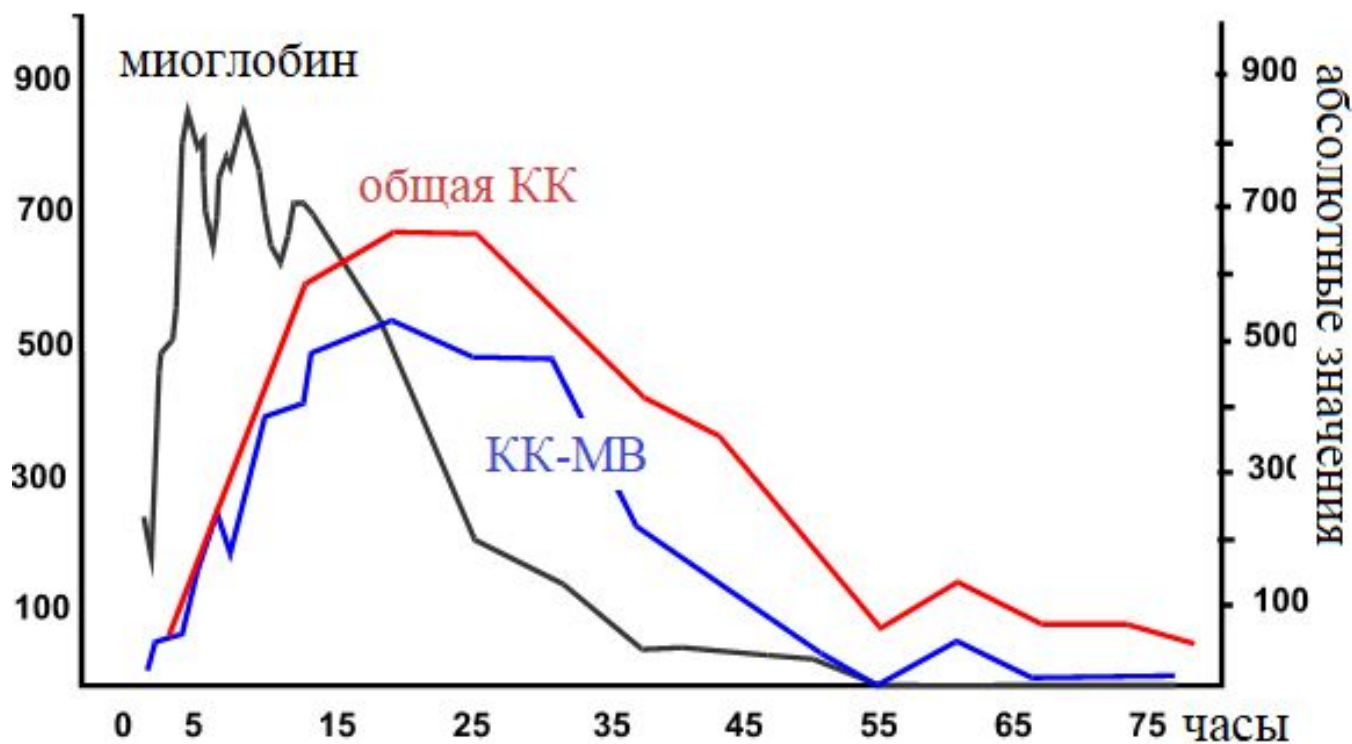




# Повышение и последующее снижение активности маркерных ферментов инфаркта миокарда в сыворотке



# Миоглобин в сыворотке – чувствительный тест на расширение зоны инфаркта



## Диагностическая эффективность маркеров инфаркта миокарда

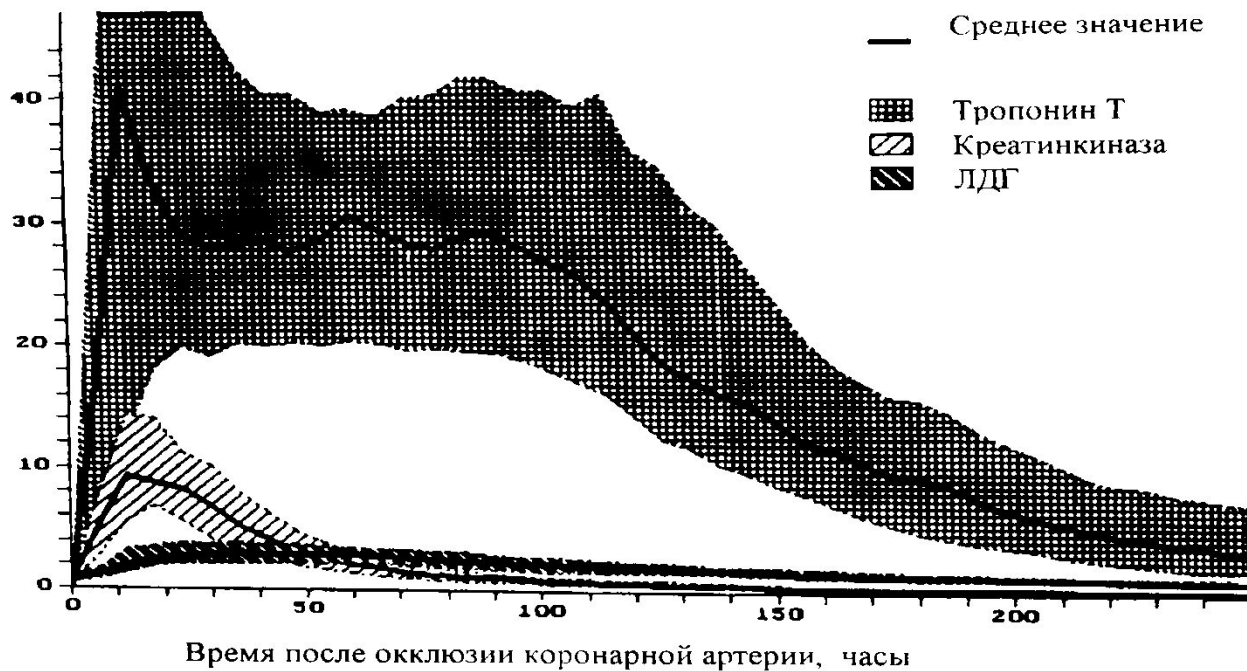
Маркеры	Специфичность	Эффективность	Предсказ. Значение Положит.	Предсказ. Значение Отрицат.
Миоглобин	179/218 <b>82%</b> 77-87%	242/366 <b>66%</b> 61-71%	63/101 63% 54-73%	179/265 68% 62-74%
КК-МВ	215/218 <b>99%</b> 98-100%	309/366 <b>84%</b> 80-88%	94/97% 97% 94-100%	215/269 80% 75-85%



# 90-годы – Создание теста Тропонин Т

Katus H.A., Remppis A., Neumann F.J. et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction // Circulation. 1991; 83: 902–912

Относительное повышение маркера



Компания  
Boehringer Mannheim



получила патент на  
тест Тропонин Т



## Пересмотр подходов к диагностике ИМ

В начале нового столетия международные эксперты-кардиологи пересмотрели подходы к диагностике ИМ. Дано новое определение ИМ.

**Увеличение уровня кардиальных маркеров (преимущественно тропонинов) при наличии одного из следующих признаков:**

- клинические симптомы ишемии;
- ишемические изменения ЭКГ или появление блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ);
- появление патологического зубца Q

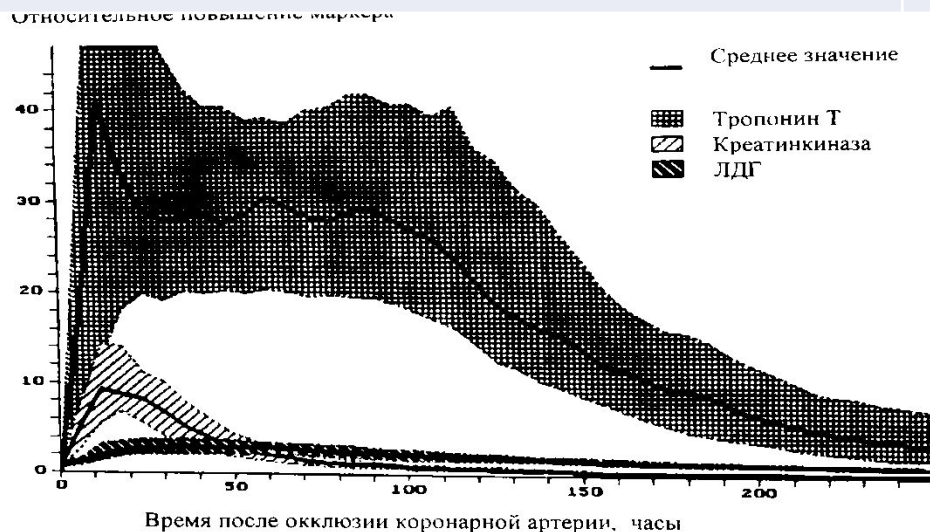
В Universal Definition of Myocardial Infarction (Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction, 2007)

Определение Тропонина стало решающим при постановке диагноза Инфаркт миокарда



# Достоинства и ограничения диагностики ИМ на основании определения Тропонина Т

Достоинства	Ограничение
Раннее и значительное увеличение уровня	Повышается при нестабильной стенокардии
Длительное повышение	Увеличивается при повреждении сердца при асфиксии, миокардитах, миопатиях, коллагенозах, травмах, перегрузках, перегреваниях, шоках



Тест Тропонин Т не дифференцирует ИМ и нестабильную стенокардию

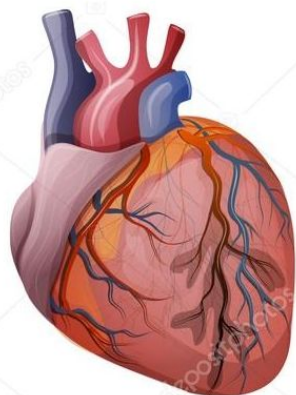


# В номенклатуре стали использовать термин

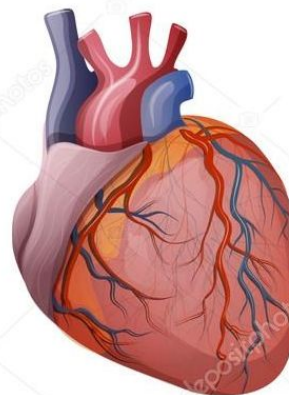
## Острый коронарный синдром

Инфаркт миокарда с подъемом ST-сегмента

Нестабильная стенокардия (ИМ без ST-сегмента)



Очаговый некроз  
(окклюзия  
коронарной артерии)

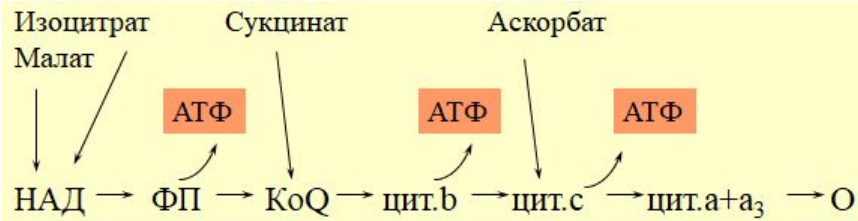


Мелкоклеточные  
поражения



# Нестабильная стенокардия с увеличением тропонина Т без подъема ST сегмента

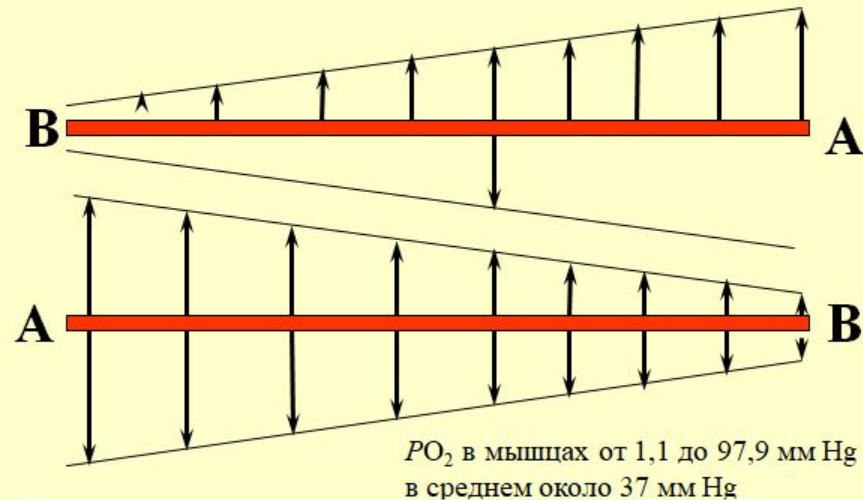
Гипоэргоз при разобщении дыхания и фосфорилирования и ишемии сердечной мышцы



	VO <sub>2</sub> скорость мкмоль/мин	P/O эффе- ктив- ность	Синтез АТФ
Сопряжение	100	3	300
Разобщение	1000	2	2000
Ишемия + разобщение	100	2	200

Тканевая гипоксия при гипертрофии сердечной мышцы

Модель конических полей кислородного снабжения тканей при параллельном расположении капилляров и встречном токе крови



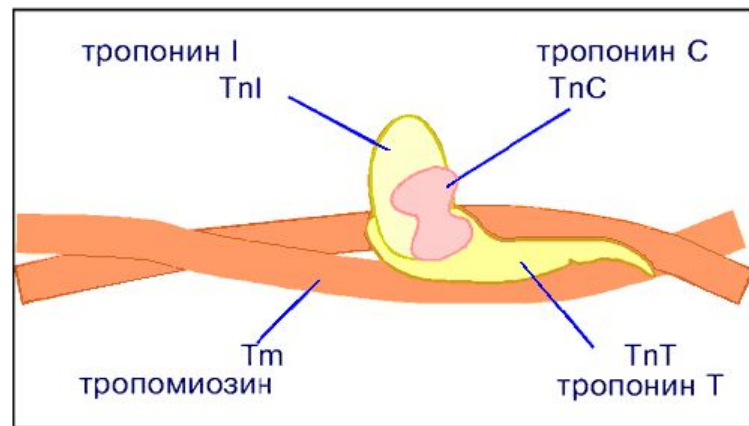


## **Нестабильная стенокардия с увеличением тропонина Т без подъема ST сегмента**

- Диффузное ишемическое поражение (некроз) отдельных кардиомиоцитов
- Сопровождается выходом в кровоток сердечного тропонина
- Реализуется развитием кардиосклероза и сердечной недостаточности



# Тропонин сердечной мышцы



- Сердечный тропонин (сТn) представляет собой комплекс, состоящий из трех субъединиц: тропонины С (TnC) тропонин I (сTnI) и тропонин Т (сTnT)
- **Тропонин I (сTnI) и тропонин Т (сTnT)** являются компонентами сократительного аппарата миокардиальных клеток и **экспрессируются исключительно в сердце**
- Это определяет их высокую специфичность в качестве биомаркеров повреждения миокарда



# Тропонин I сердечной мышцы (сTnI)

Ни одной компании не было дано эксклюзивное право на производство теста **сTnI**

Началась «гонка» между тестами **сTnI** и (**сTnT**)

## ТРОПОНИН I

### 1. Клиническое значение

Абсолютно специфичен для ОИМ

Наиболее специфичный маркер для повреждений сердечной мышцы

Возможна диагностика периперационного, повторного ИМ

### 2. Появление в сыворотке

Появляется через 4-6 ч после ОИМ, максимум через 12 ч, нормализация - через 7 дней

### 3. Интерференция

Практически не меняется при повреждении скелетных мышц, других тканей и органов

## МНЕНИЕ КЛИНИЦИСТОВ О ТРОПОНИНЕ I

Тропонин I можно использовать для прогноза риска осложнений при нестабильной стенокардии

Повышение тропонина I после приступа стенокардии свидетельствует о наличии микроинфарктов, у таких больных очень высок риск ИМ в течение ближайшего года

Тропонин I более специфично, чем КК-МВ отражает повреждение сердца, поэтому этот показатель более значим для прогноза



## Тесты Тропонин Т (сТnТ) и Тропонин I (сТnI)

- Определение как Tn T, так и Tn I позволяет высокоинформативно диагностировать повреждение миокарда
- Оба белка имеют эквивалентную диагностическую информативность
- Оба белка не позволяют разделить очаговый инфаркт миокарда от мелкоочаговых повреждений при нестабильной стенокардии и других повреждениях кардиомиоцитов



## **Высокочувствительный Тропонин сердечной мышцы, динамическое исследование – новый подход в диагностике ИМ**

- В первое десятилетие нашего века был разработан тест Высокочувствительный Тропонин сердечной мышцы (hs cTn )
- В результате внедрения теста и полученных результатов были пересмотрены рекомендации по диагностике инфаркта миокарда



## 2012. Третье всеобщее определение ИМ: высококочувствительные тропонины в динамике

- предпочтительными маркерами для диагностики ИМ являются cTnT или cTnI;
- Значения концентраций cTn должны выражаться в нг/л или пг/мл;
- Повышенная концентрация cTn - это **уровень, превышающий таковой для 99-ой перцентили** (только hs cTn тесты способны определять в здоровой популяции уровни тропонинов для 99-ой перцентили);
- Оптимальное значение CV при 99-ой перцентили – 10%
- Тесты с CV > 20% при 99-ой перцентили использоваться не должны



# Значения концентраций сТп должны выражаться в нг/л или пг/мл

**ТРОПОНИН:**

прежние единицы - нг/мл

**1. ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ ТРОПОНИН (hs сТпI):**

теперешние единицы - нг/л



Соотношение с новыми 1:1000.

Например, 0,03 нг/мл теперь соответствует 30 нг/л.

**Комментарий :** Высокочувствительный метод - измеряются в крови единичные молекулы (**нанотехнология**)



# Значения концентраций сТп должны выражаться в нг/л или пг/мл.

При такой аналитической чувствительности проблемы:

- 1) Каким методом измерять ? - не декларируется, т.е. любым, позволяющим достичь данную чувствительность
- 2) Как добиться специфичности ? – использовать антитела к нескольким эпитопам
- 3) Работают ли традиционные лабораторные технологии обеспечения качества ? - не работают:
  1. Технологии разных производителей не воспроизводят друг друга
  2. Нет единого калибратора, контрольного материала
  3. Не установлены единые референсные диапазоны

**Комментарий:** сравнивать значения **hs сТп** в тестах разных производителей невозможно» - **персонализированная технология**





# Определение hs-cTn в одной и той же популяции 4 тест-системами (Apple с соавт. 2012).

Тест	N	Пороговое значение нг/л	% лиц, у которых определен cTn	99-я百分иль (нг/л)		
				90% диагн. интервал	Мужчины	Женщины
Abbott ARCHITECT STAT hs-cTnI	524	1,2	96 %	(16-63)	36	15
Beckman: Access 2 hs-cTnI	524	2,5	80 %	(22-69)	52	23
Roche: Cobas e601 hs-cTnT	523	5,0	25 %	(13-21)	20	13
Siemens: Dimens Vista hs-cTnI	503	0,5	86 %	(34-125)	81	42

**Комментарий:** Не совпадали не только пороговые значения, но даже не пересекались диагностические интервалы



## 2012. Третье всеобщее определение ИМ: высококчувствительные тропонины в динамике

- Повышенная концентрация cTn - это уровень, превышающий таковой для 99-ой перцентили
- Только hs cTn тесты способны определять в здоровой популяции уровни тропонинов для 99-ой перцентили



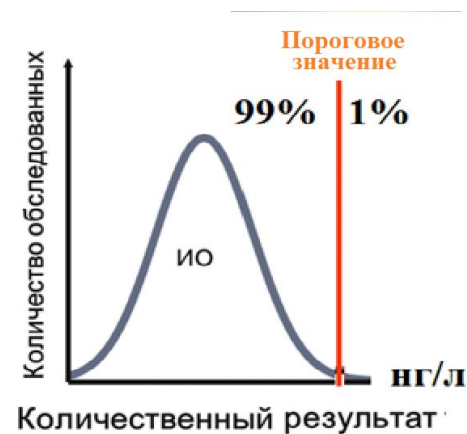
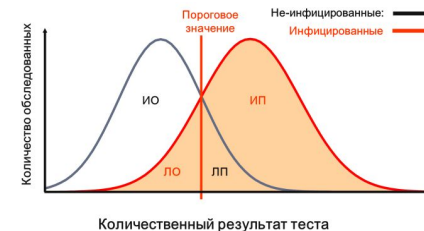
# 99-я перцентиль - ???

## Традиционный лабораторный аналитический подход:

определение среднего значения, моды, медианы, стандартного отклонения, достоверность различий и т.д. - на этих характеристиках строится система контроля качества

## Предлагаемый подход:

1. Измеряется уровень hs cTn у 100 здоровых людей
2. Пороговое значение – концентрация hs cTn, при котором только у 1 человека она выше этого значения
3. Пороговое значение у разных производителей (тестов) - разное



# Только hs cTn тесты способны определять в здоровой популяции уровни тропонинов

**Традиционный подход:**

У здоровых людей cTn в сыворотке крови отсутствует

**Предлагаемый подход:**

Общая рекомендация — уровни hs-cTn должны интерпретироваться как количественные переменные, терминов «тропонин-отрицательный» и «тропонин-положительный» следует избегать

Тест должен определять количественно следовые количества сердечного тропонина в сыворотке здоровых людей



# Классификация высокочувствительных (hs) тестов

Чтобы назвать тест «высокочувствительным» он должен количественно определить cTn, по крайней мере, у 50% здоровых лиц

- **Первое поколение** hs-cTn тестов определяет cTn — у 50-75% здоровых индивидов.
- **Второе поколение** hs-cTn тестов — у 75-95%.
- **Третье поколение** hs-cTn тестов — у >95% здоровых лиц

Комментарий: Лучшими характеристиками для выявления патологии сердечно-сосудистой системы обладают тесты 3 поколения.



# Зачем определять количественно уровень hs cTn в здоровой популяции

• Исследования показали, что **повышение значений тропонина в динамике**, даже если эта динамика наблюдается при значениях ниже верхнего уровня нормы (т. е., 99-го перцентиля), имеет прогностическое значение и связано с плохим исходом у пациентов с преходящими загрудинными болями

1.. Apple, F.S., et al. Clin Chem, 2012; 58(1) :54–61

2 .deFilippi, C., et al. JAMA, 2010; 304(22): 2494-2502

3.. Saunders, J. et al. Circulation, 2011; 123: 1367-1376

4. Atherton, JJ., et al. JACC Cardiovasc Imaging, 2010; 3: 421-428



## 2012. Третье всеобщее определение ИМ: высококочувствительные тропонины в динамике

- оптимальное значение CV при 99-ой процентили – 10%,  
тесты с CV > 20% при 99-ой процентили  
использоваться не должны



**Оптимальное значение CV при 99-ой перцентили –10%, тесты с CV > 20% использоваться не должны**

Почему важна общая погрешность <10%CV?

1. Поскольку у здоровых людей уровни тропонина низкие, тест с низкой воспроизводимостью у порогового значения может давать 'ложные положительные' или "ложные отрицательные" результаты по инфаркту миокарда из-за аналитической

неточности  
2. Диагностика ИМ: hs-cTn определяются в динамике, **воспроизводимость - обязательное требование**

- Библиография 1. Apple FS. Clin Chem. 2007; 53(4): 547-55  
2. Hamm, C. et al. EHJ. 2011; 32: 2999–3054  
3. Thygesen, K. et al. EHJ. 2012;33: 2552-2557  
4. Apple, F.S., et al. Clin Chem, 2012; 58(1) :54–61



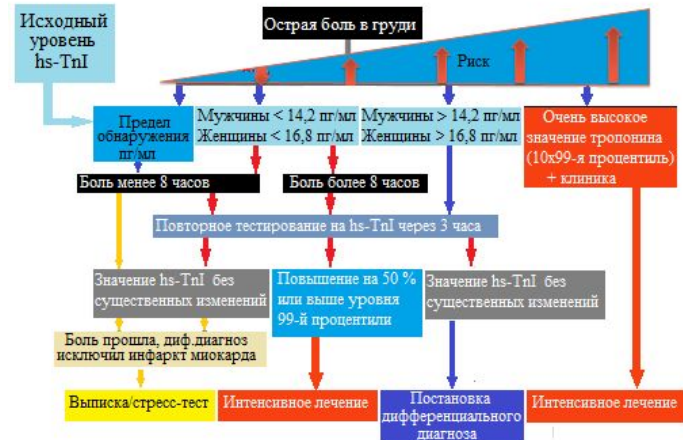


# Алгоритм диагностики ИМ (Thygesen

K. et al. Eur Heart J. 2012; 33(18):



## 2015 European Society of Cardiology guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients without persistent ST-segment elevation



- Для ранней диагностики ИМ рекомендует оценивать динамику сТn при поступлении пациента и через 3 ч.;
- В случае неясной картины, по решению врача через 6 ч
- В данном алгоритме диагностическим для ИМ считается относительное повышение через 3 ч после поступления:
  - Если исходный уровень сТn был < 99-ой перцентили, то диагностической для ИМ считается дельта > 50%,
  - Если исходный уровень сТn был > 99-ой перцентили диагностической считается дельта > 20%.

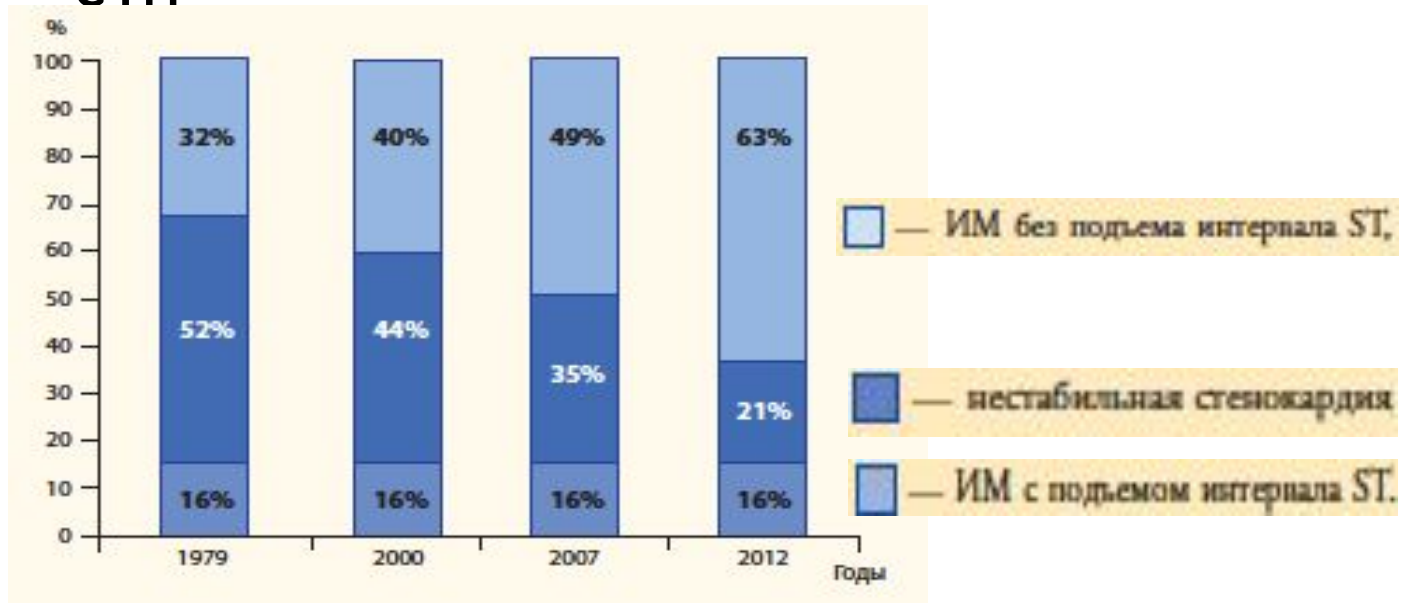


# Алгоритм диагностики ИМ

(рекомендация Европейского общества кардиологов 2015 г)



# Диагностическое значение hs cTn



Изменение соотношений доли диагнозов среди пациентов, поступающих с подозрением на ОКС, в зависимости от диагностических критериев ИМ. 1979 — критерии ВОЗ, 2000 — первое Всеобщее определение ИМ, 2007 — второе, 2012 — третье Всеобщее определение ИМ (Collinson P.O. et al. Clin.Chem. 2012; 58: 219-25).



# Диагностическое значение hs

При серийных измерениях hs cTn у пациентов с признаками ОКС

положительная динамика hs cTn - свидетельство ишемической этиологии, постоянство или снижение повышенных уровней — о неишемической этиологии

При равной степени повышения hs cTn риск летальности у пациентов с неишемическим повышением hs cTn почти в 2 раза выше, чем при ишемическом повышении.

Кроме раннего выявления большего количества пациентов с ИМБСТ, hs cTn выявляют еще большее количество лиц с неишемическими структурными повреждениями миокарда, имеющими риск летальности в 2 раза превышающий таковой у лиц с ишемическими повышенными hs cTn .

**Какими бы не были причины повышенных hs cTn — это плохой прогноз и прямое указание на необходимость проведения адекватного лечения.**



# Диагностическое значение hs cTn



Нижний предел определения

ОИМ  
ИМ  
ОКС

микро ИМ,  
*ранний* ОИМ,  
миокардит,  
ТЭЛА,  
застойная сердечная  
недостаточность,  
гипертонический криз,  
стабильное заболевание  
коронарных артерий  
стабильная стенокардия,  
сердечная недостаточность,

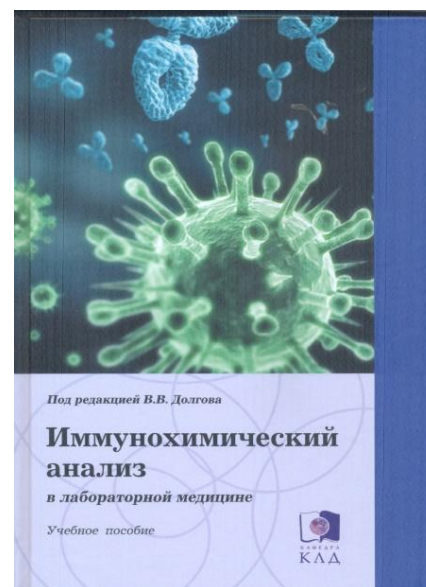
норма



# Что прочитать ?

Учебник  
в 2-х томах

Учебные  
пособия



Заказать книги можно в  
Интернет-магазине:  
[labdiag.ru](http://labdiag.ru)



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

