

# Современные биомаркёры в лабораторной диагностике неотложных состояний

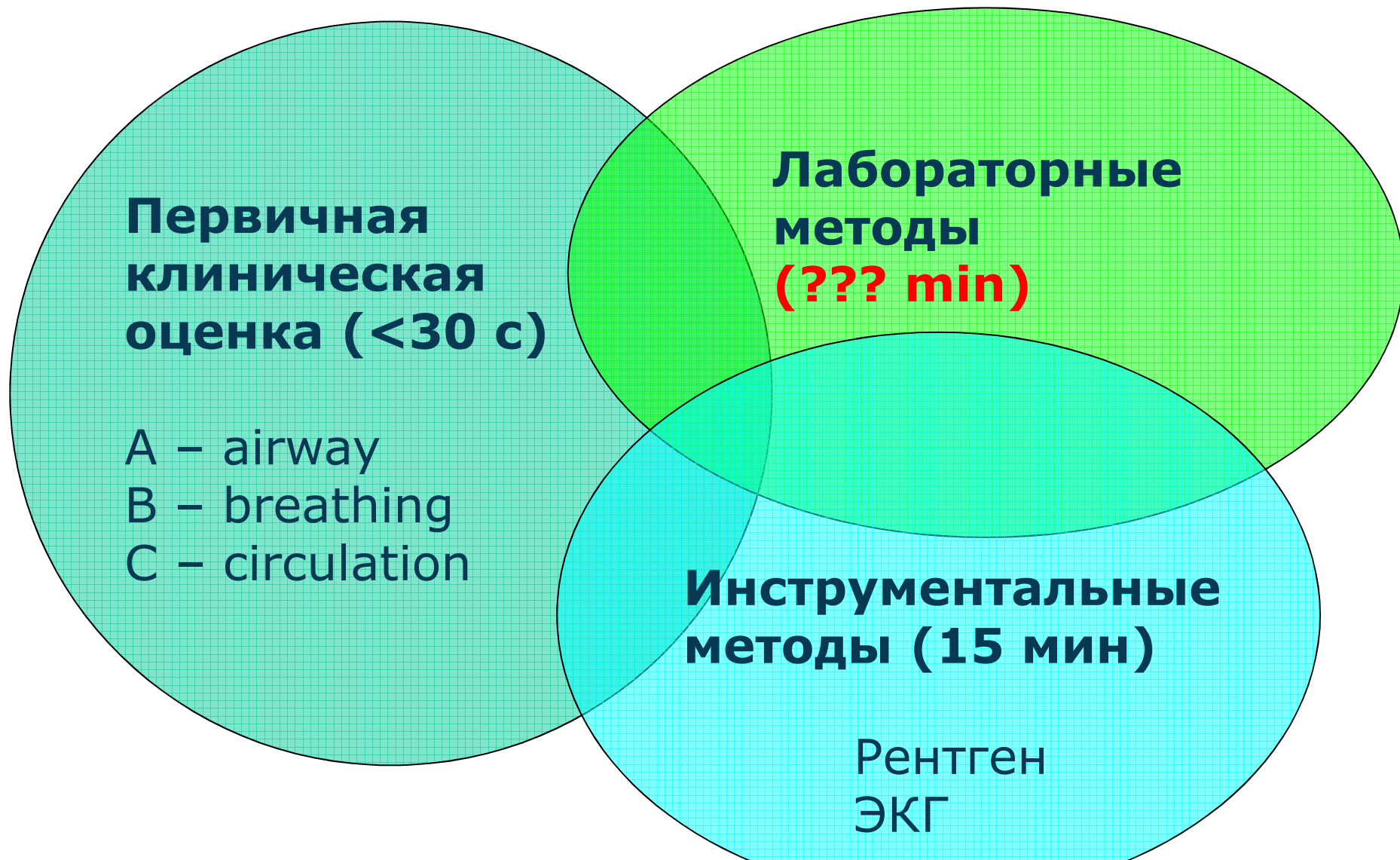
*Дмитрий Беневоленский*

04/12/2014



Пациент в остром состоянии –  
всегда сложная и неотложная задача!

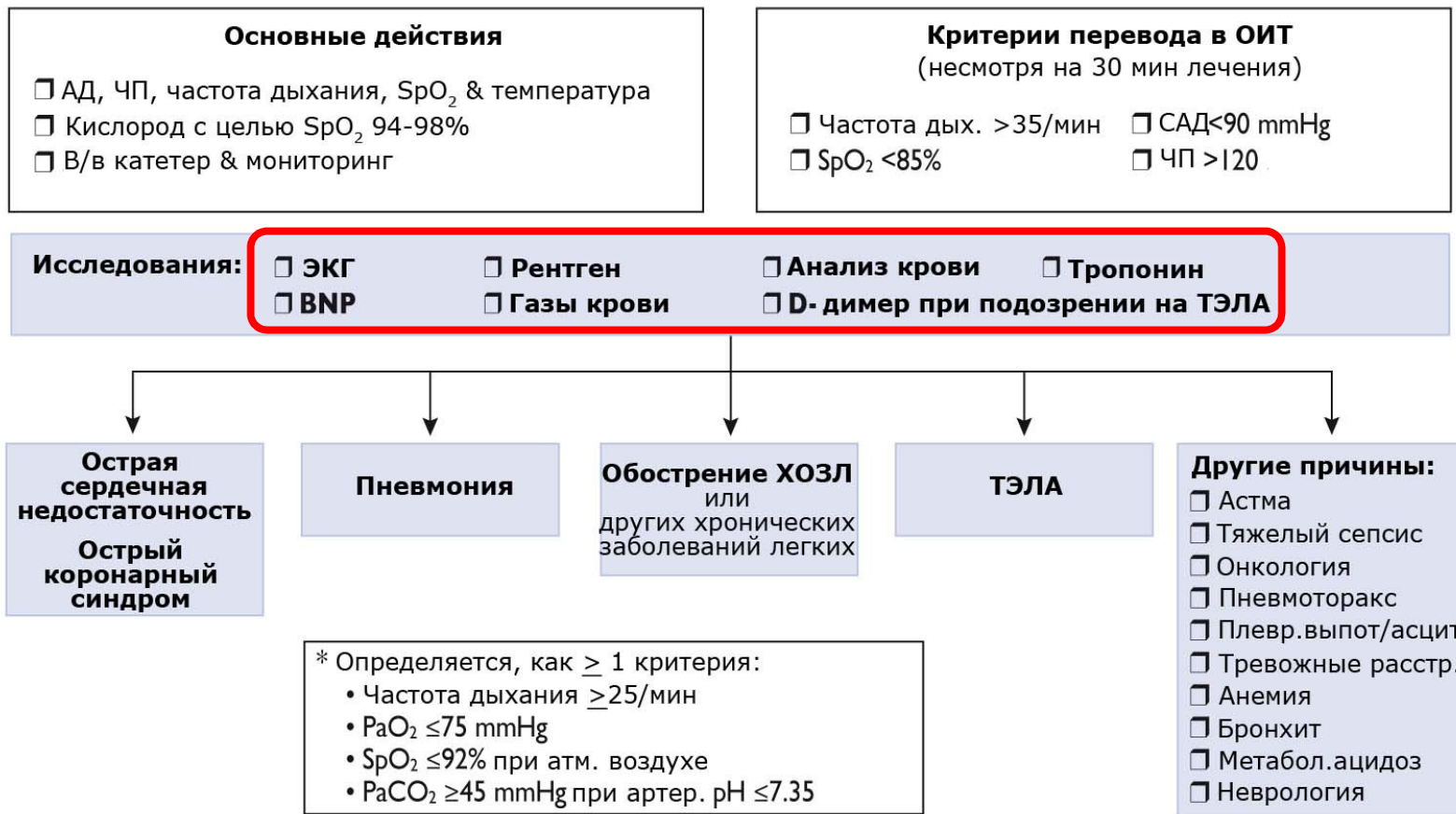
---



# ACCA: Clinical Decision-Making Toolkit (август 2013)

## ОДЫШКА: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

50% имеют  $\geq 2$  причин, который могут вызвать острую дыхательную недостаточность\*!



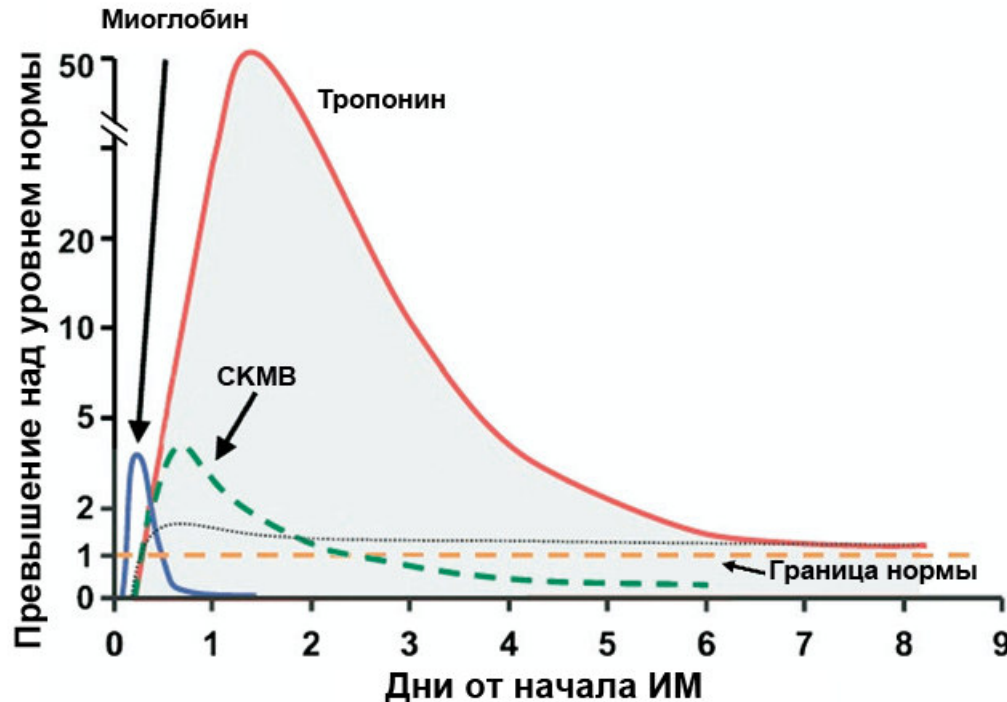
## Третье определение инфаркта миокарда *Circulation. 2012; 126: 2020-2035*

**Термин острый инфаркт миокарда следует использовать при наличии данных о некрозе миокарда на фоне клинической картины, соответствующей ишемии миокарда.**

При этих условиях диагнозу инфаркт миокарда соответствует:

- **Выявление роста и/или падения уровня сердечных биомаркеров (предпочтительно сердечного тропонина) с по меньшей мере одной величиной выше 99-й перцентили для верхней границы нормы и с по меньшей мере одним из следующего:**
  - Симптомы ишемии;
  - Новые или возможно новые значительные изменения ST-сегмента и зубца Т или появление блокады левой ножки пучка Гиса;
  - Развитие патологического зубца Q на ЭКГ;
  - Данные лучевой диагностики, свидетельствующие о появлении потери жизнеспособного миокарда или появлении локального нарушения движения стенки.
  - Выявление интракоронарного тромба при ангиографии или аутопсии

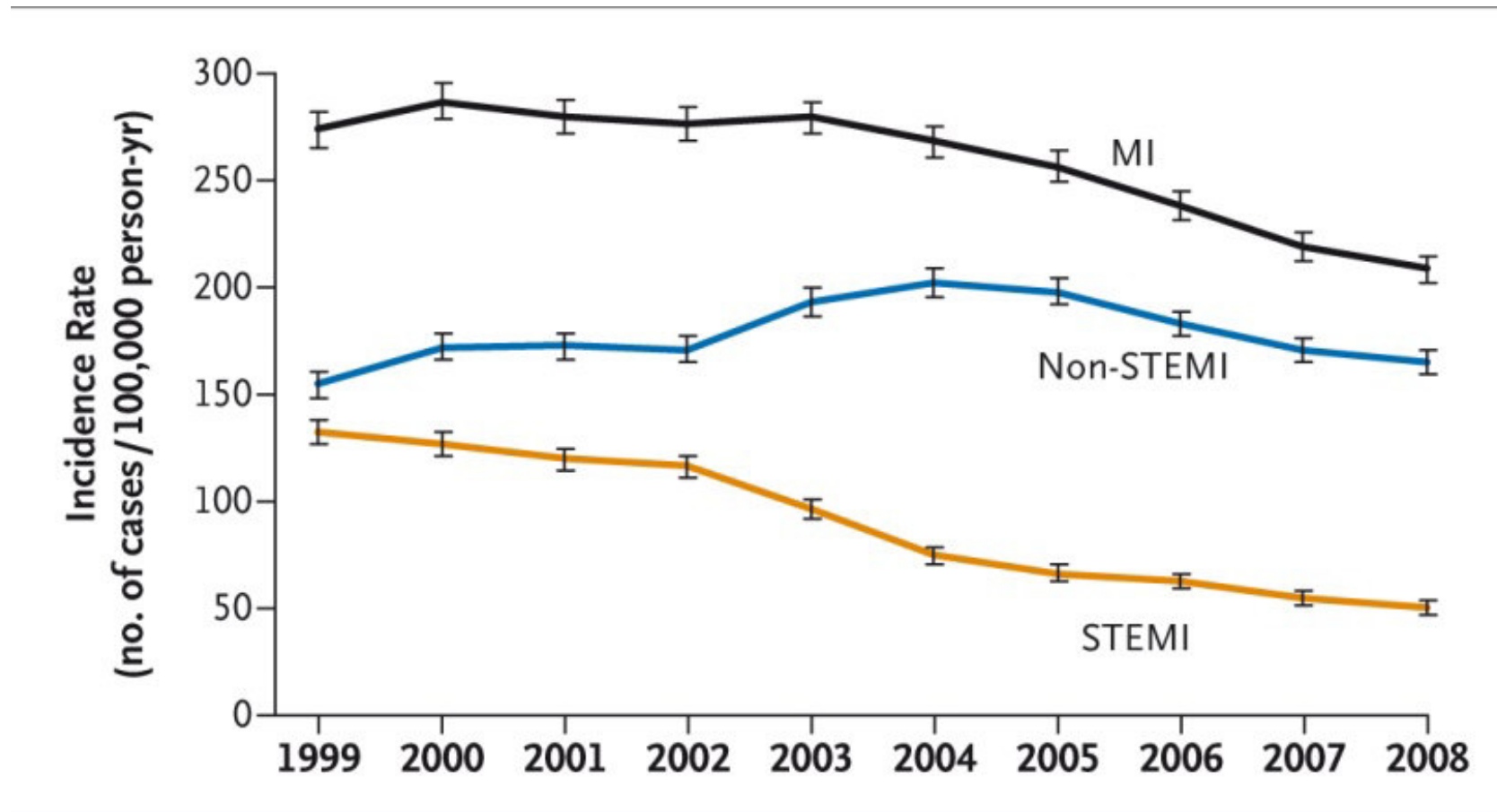
# Динамика выхода биомаркеров в кровь



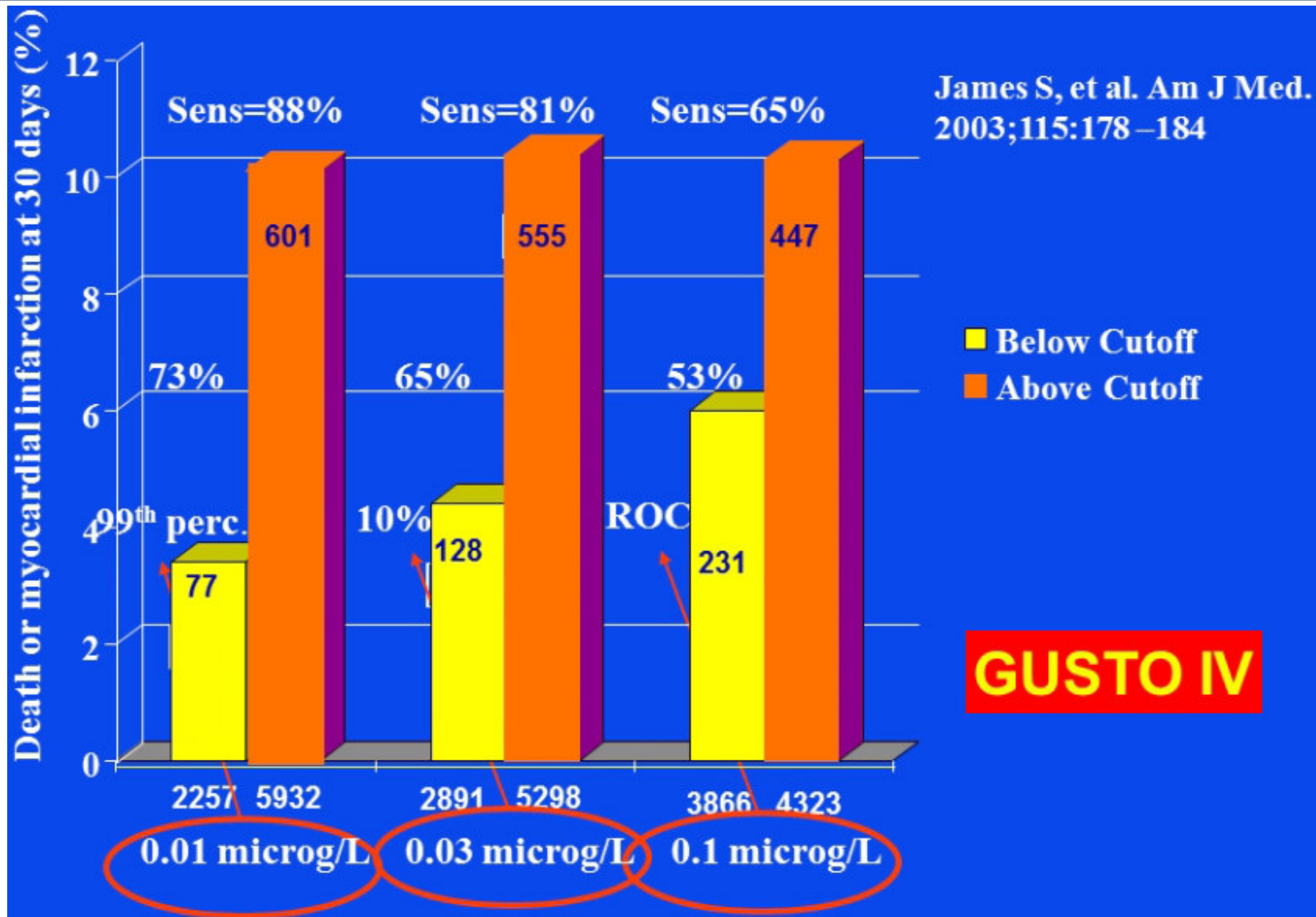
Уникальная **специфичность** и **чувствительность** тропонина:

Показано, что почти у 30% больных, поступивших с болью в груди, без подъема сегмента ST на ЭКГ и без повышения уровня креатинкиназы СК-МВ, в действительности был инфаркт миокарда, как показало измерение уровня тропонина (*JACC and Circulation, 2002*).

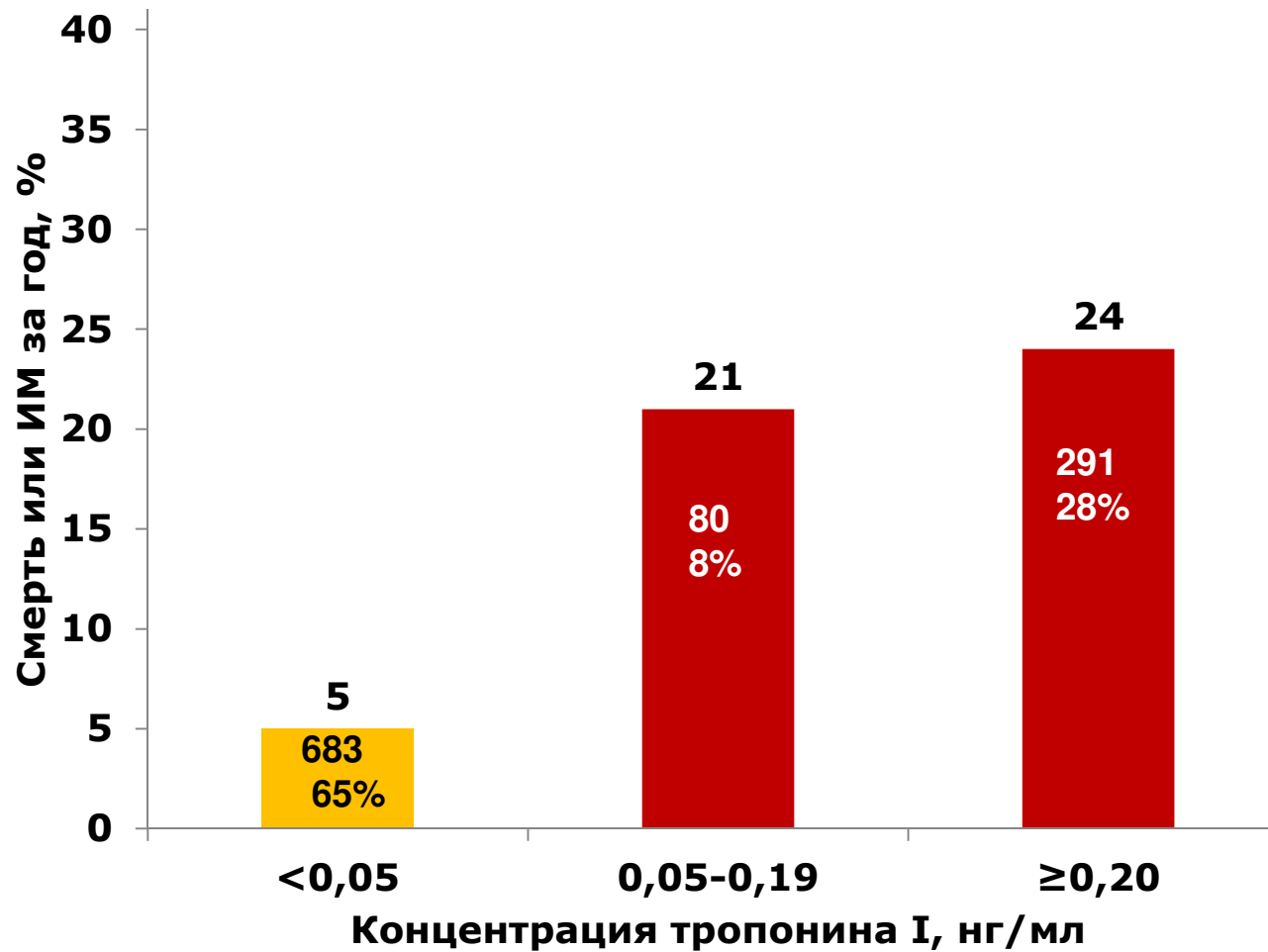
## Заболеваемость инфарктом миокарда в США



# Диагностическая чувствительность при разных порогах принятия решения



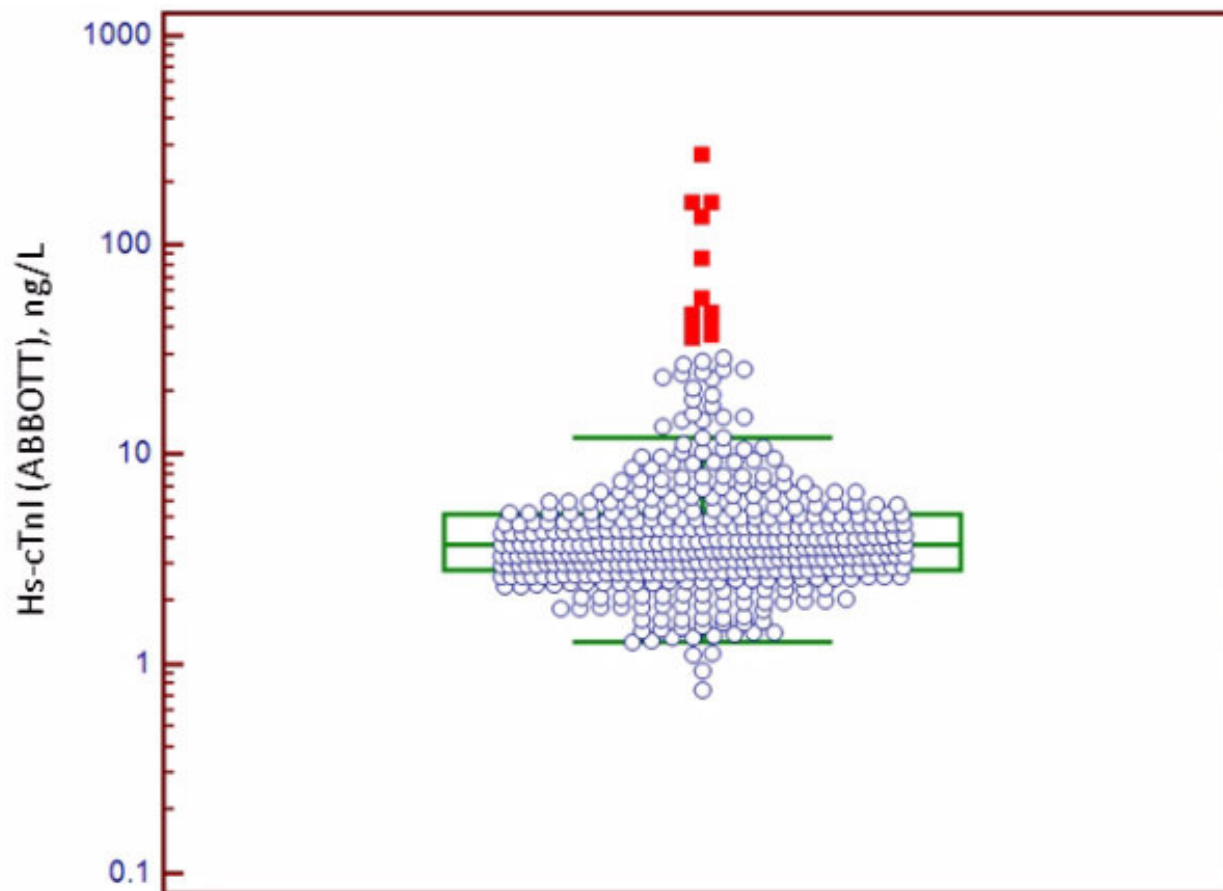
# Тропонин I при ОКС



N.Mills, et al. JAMA. 2011;305(12):1210-1216.



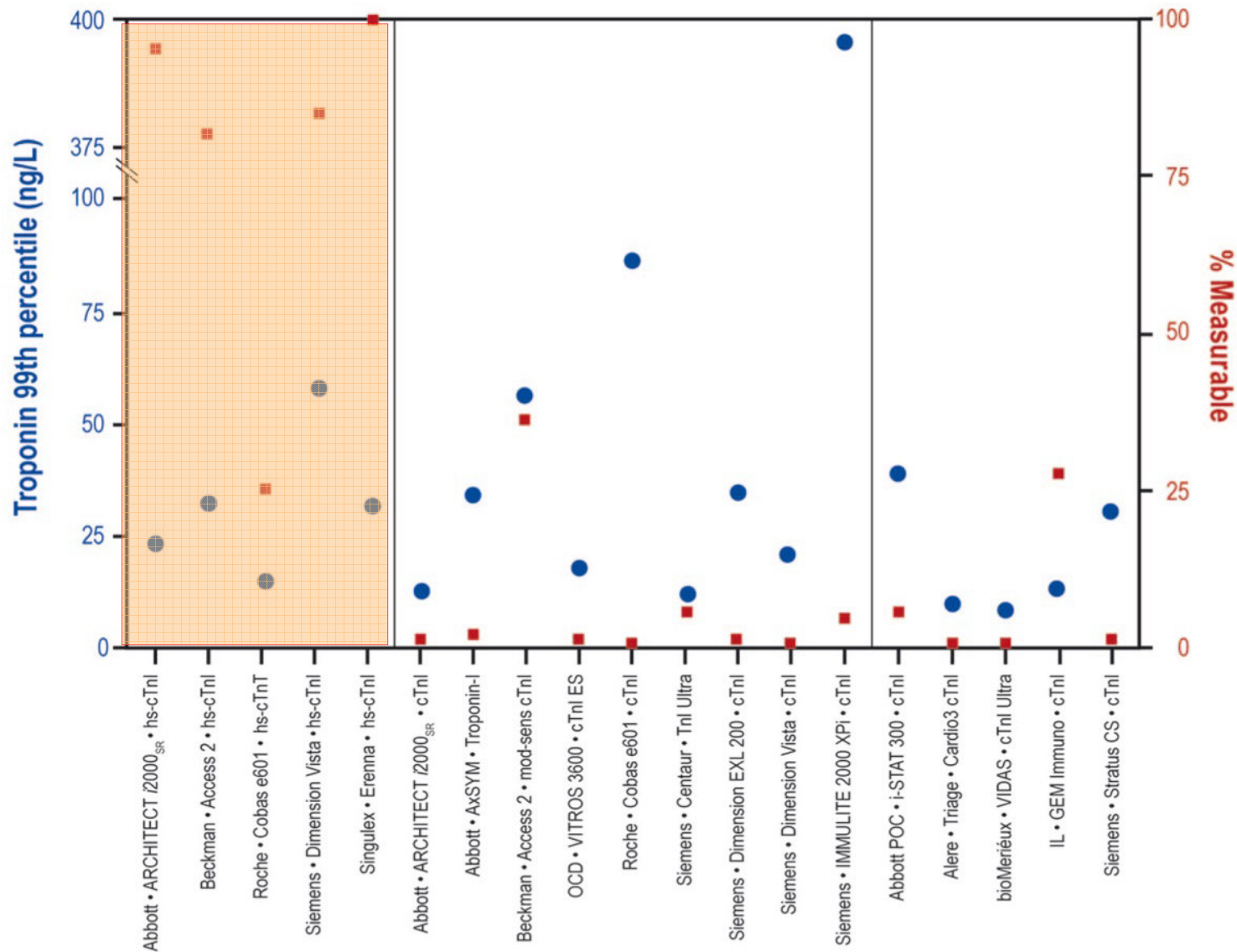
# Расчет верхней границы нормы (99-й %) для анализатора Abbott



All: 97.6 ng/L (95% CI 43.5-234 ng/L)

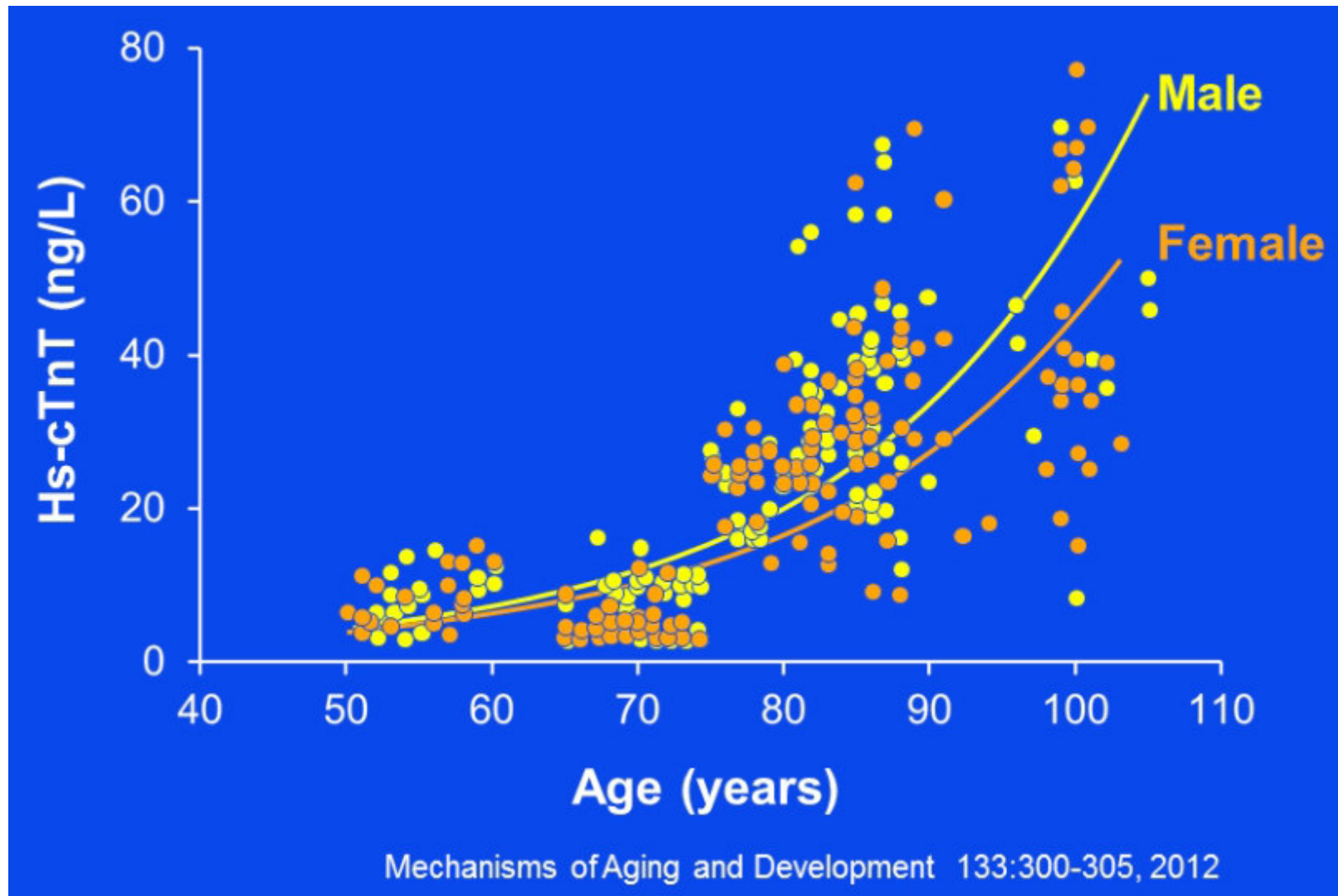
All – outliers: 25.0 ng/L (95% CI 24.7-36.8 ng/L) (Outlier= >28.8 ng/L)

# Верхняя граница нормы для разных тестов

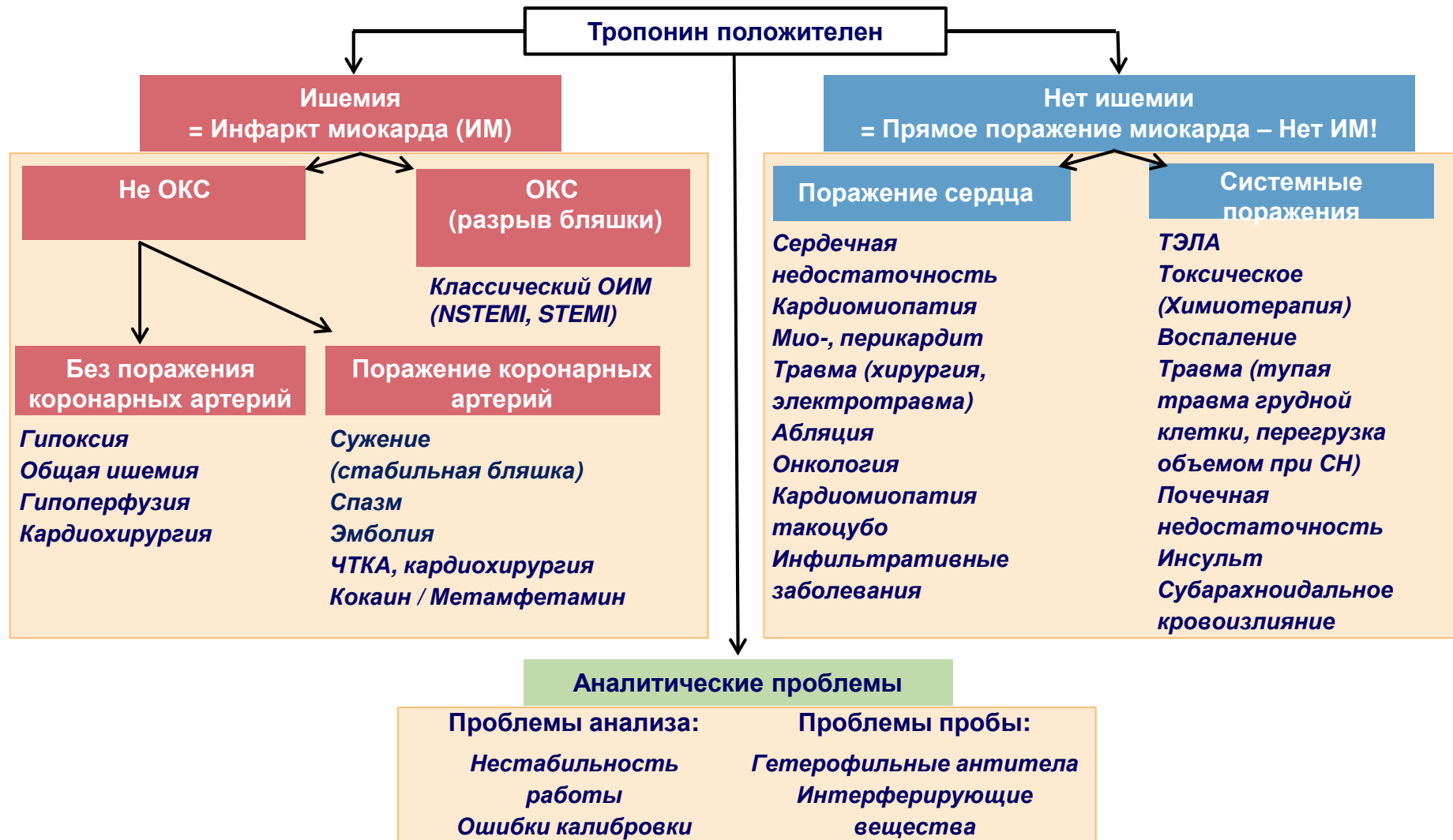


F.S.Apple, R. Ler,  
M.M.Murakami.  
Determination of 19  
Cardiac Troponin I and  
T Assay 99<sup>th</sup> Percentile  
Values from a Common  
Presumably Healthy  
Population. **Clinical  
Chemistry** 58:11,  
1574–1581 (2012)

# Уровень тропонина Т у здоровых пожилых людей

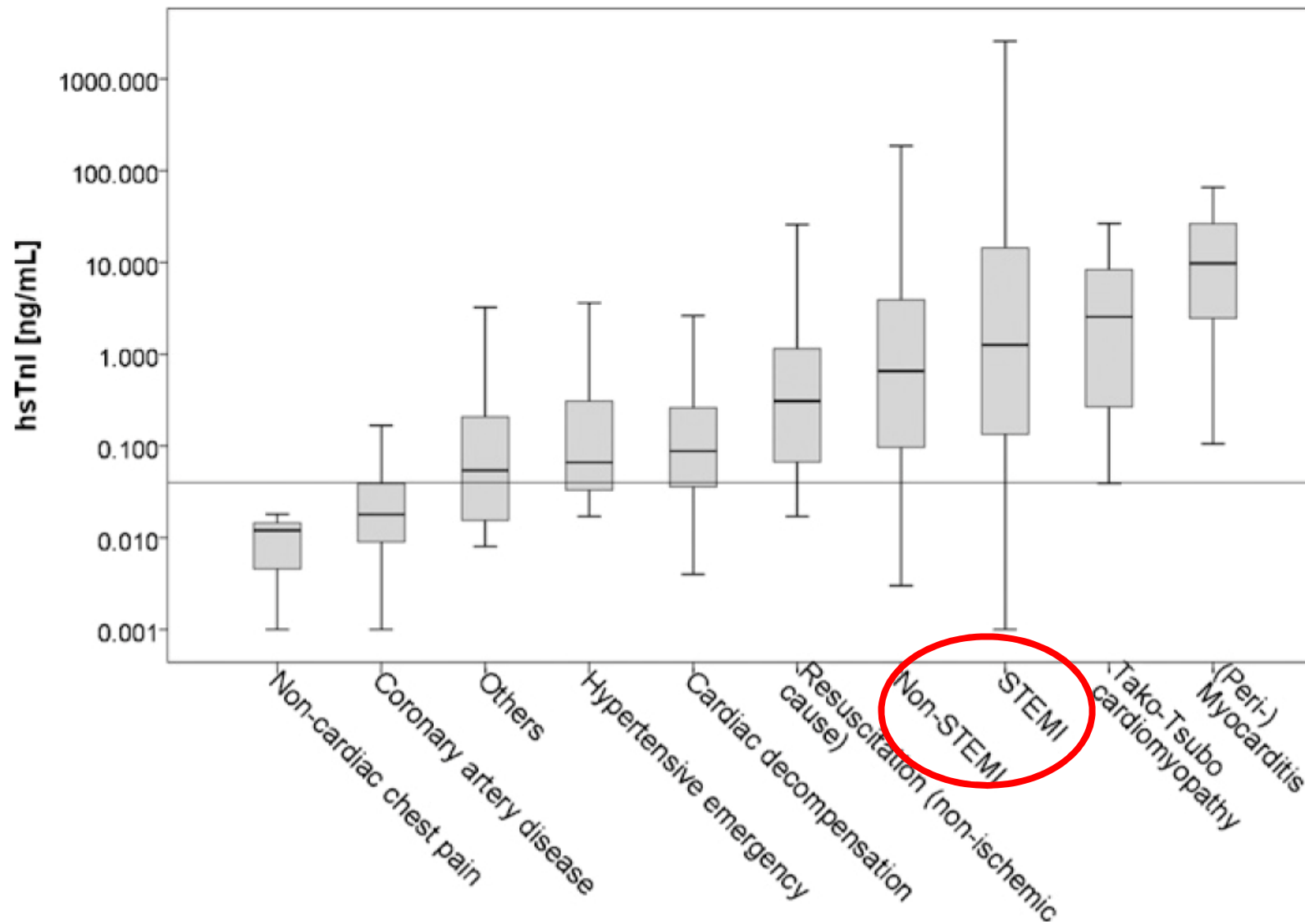


# Причины повышенного уровня тропонина

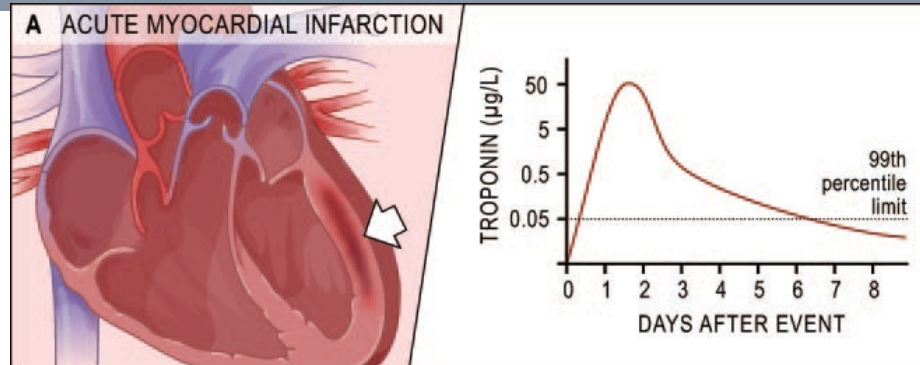


# Уровень сердечных тропонинов при поступлении

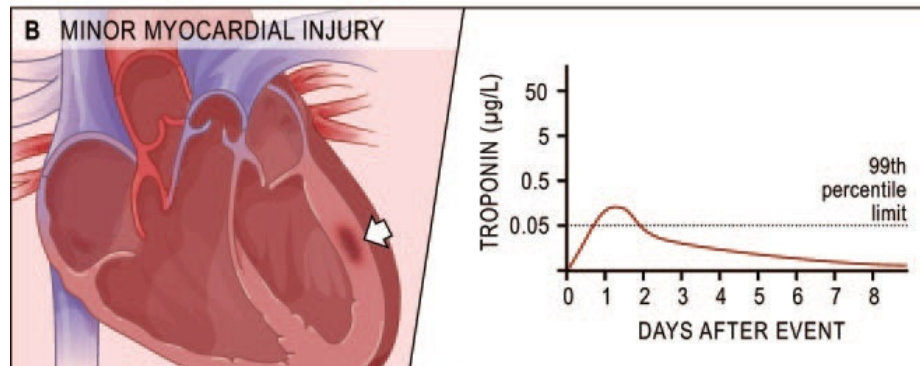
T. Gassenmaier et al. *Atherosclerosis* (2012)



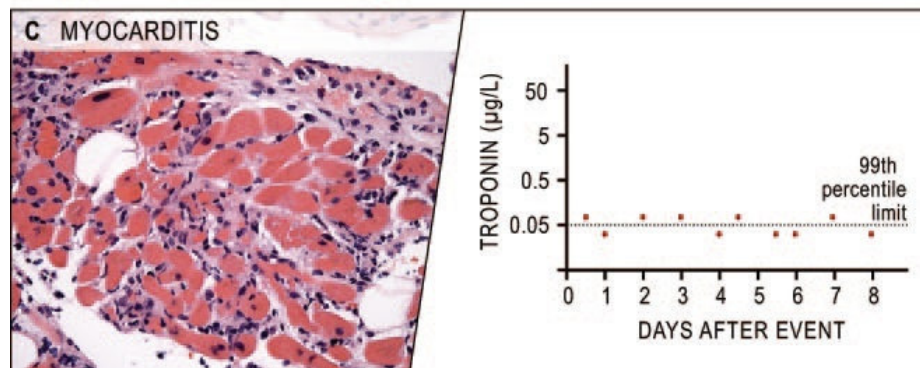
# Динамика выхода тропонинов в кровь



**Обширный инфаркт**



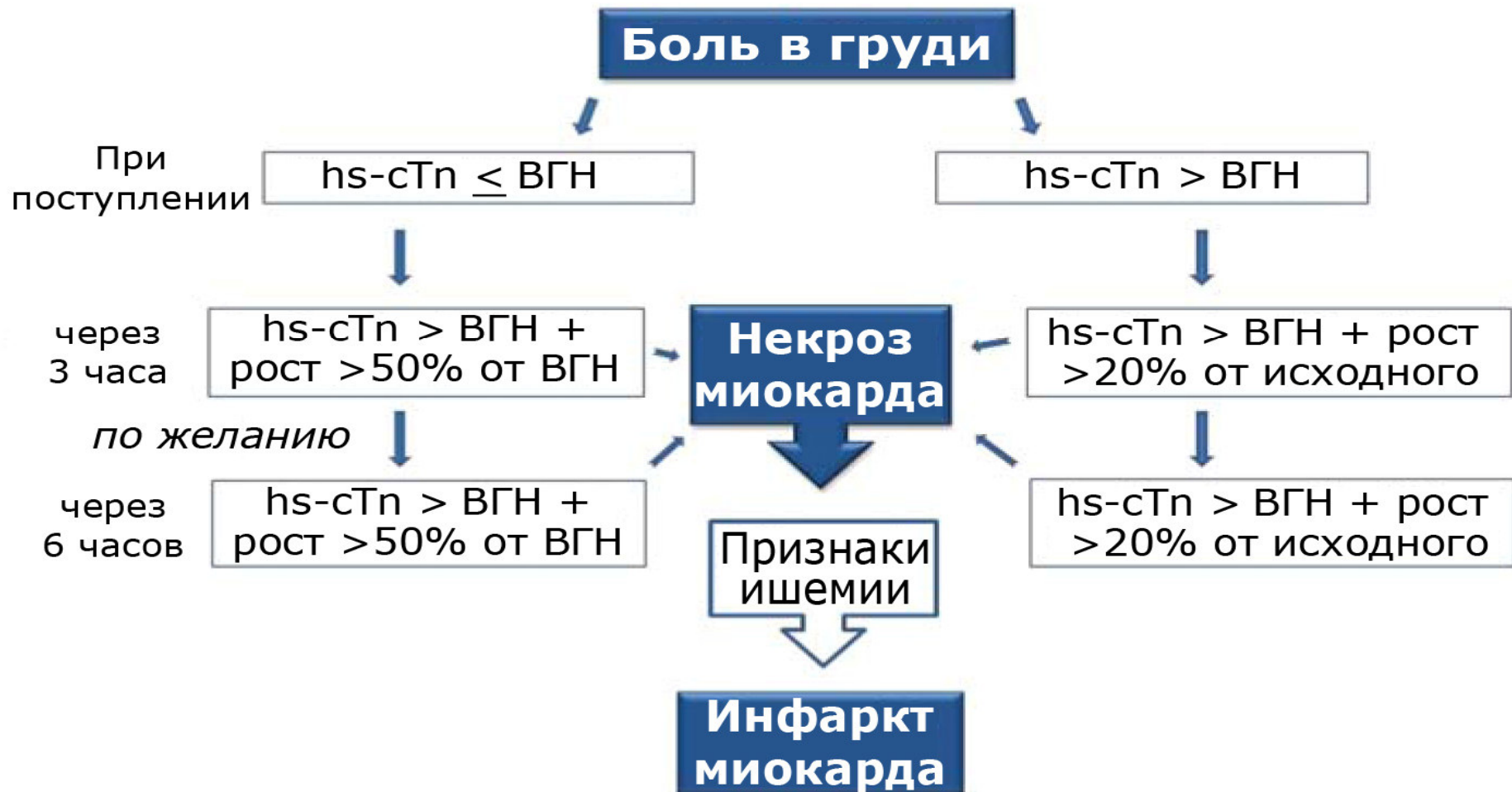
**Микро-инфаркт**



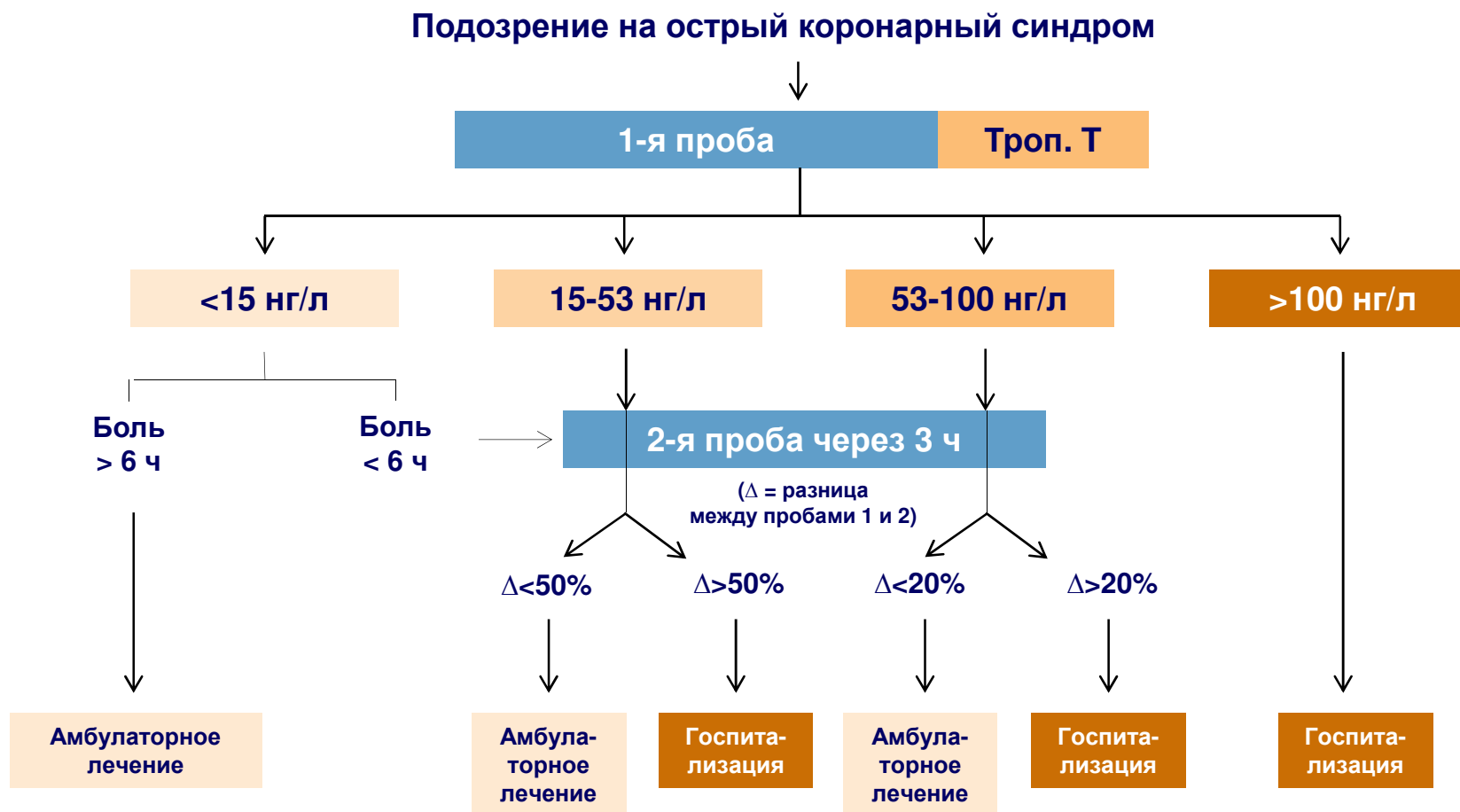
**Миокардит**

Рекомендации Европейского общества кардиологов 2012

**Ранняя диагностика ОИМ с помощью высокочувствительного теста на тропонин**

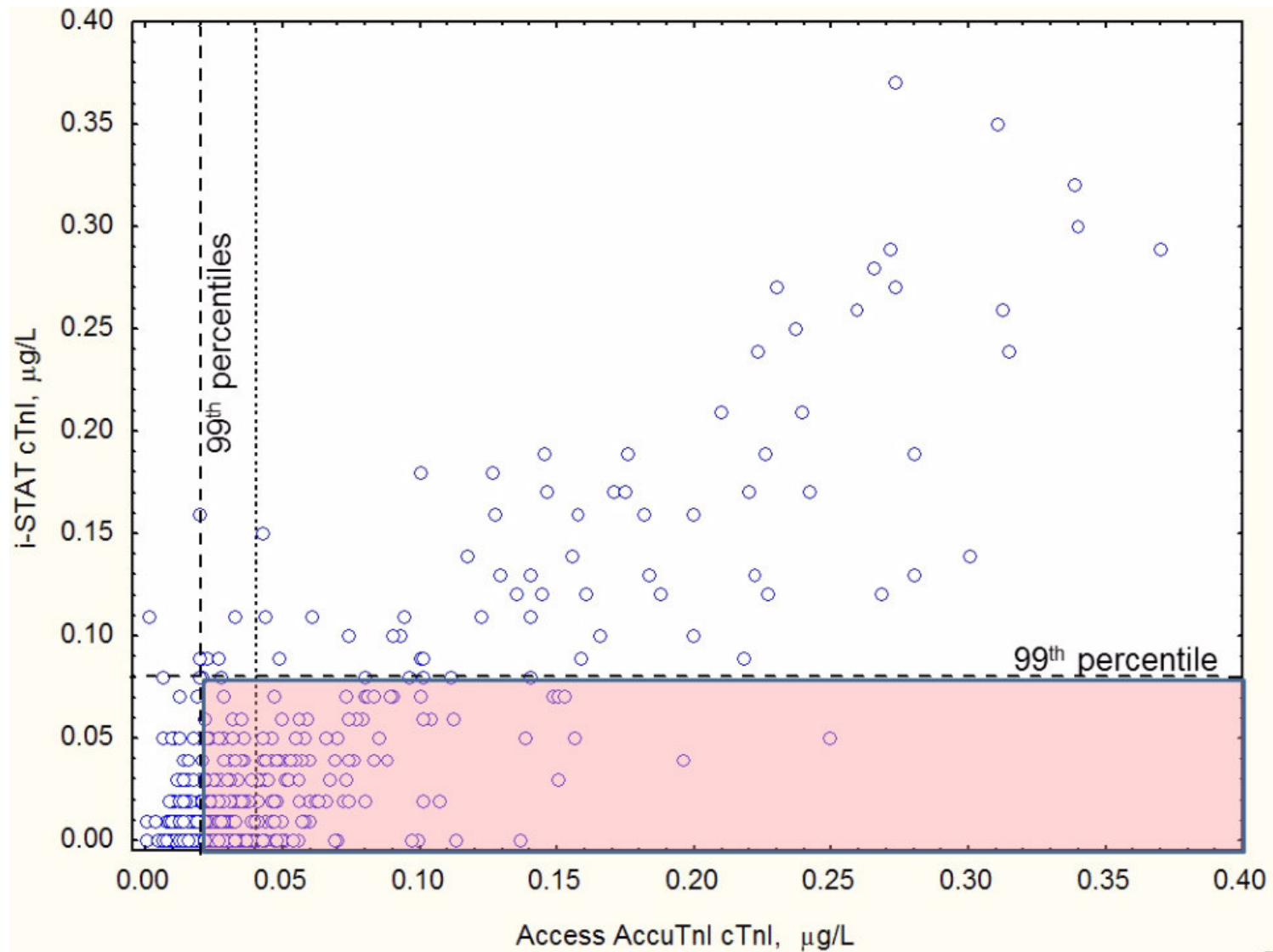


# Алгоритм использования тропонина Т в Ю.Африке





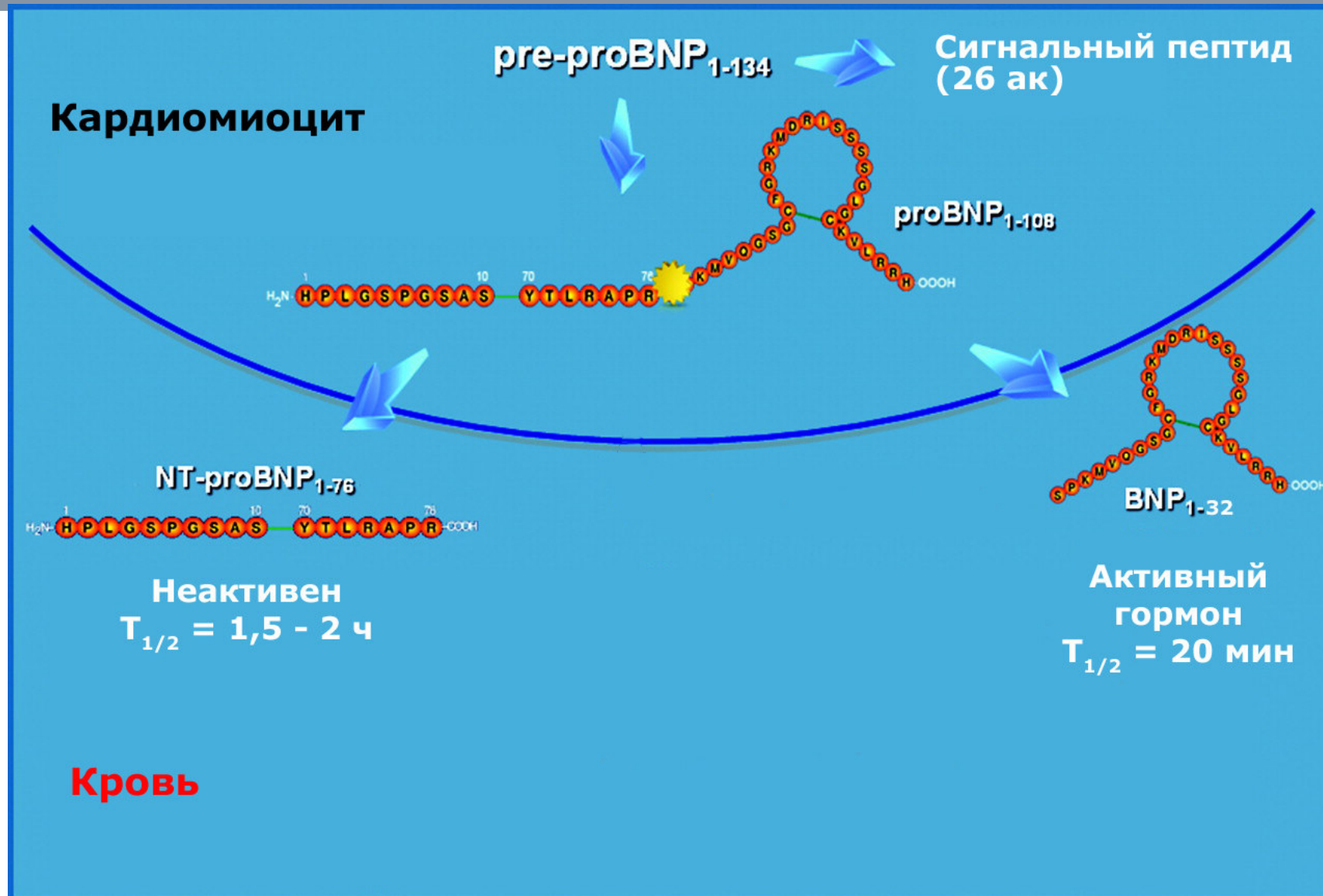
## Найдите характеристики вашего теста на тропонин!



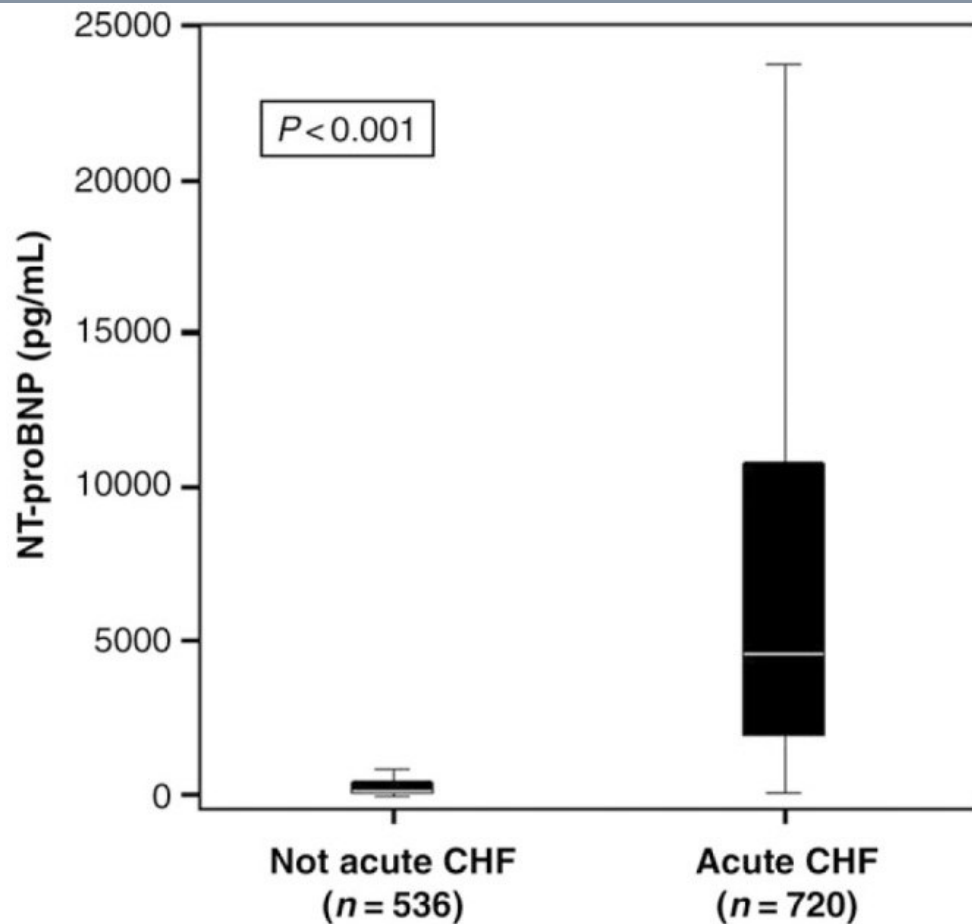
## Рекомендации Европейского общества кардиологов 2012

- 1** В качестве верхней границы нормы для сТп следует использовать концентрацию 99-ой перцентили, полученной для референтной группы.
- 2** Диагноз острого некроза миокарда предполагает значительное изменение величин при серийном анализе. При низких сТп (в районе ВГН) клинически значимые изменения резко выражены. В случае значительного увеличения исходного уровня минимальное значимое увеличение составляет 20%.
- 3** Более нет необходимости в проведении дополнительных анализов других ранних маркеров острого некроза миокарда, таких как миоглобин или креатинкиназа МВ.
- 4** Взятие проб крови у больных с подозрением на ОИМ необходимо проводить при поступлении и через 3 часа. Измерение hs-сТп необходимо повторить через 6 часов после поступления у больных, у которых уровень сТп через 3 часа остается в норме, но клинически вероятность ОИМ высока.
- 5** Сердечный тропонин – маркер некроза миокарда, а не специфический маркер ОИМ. Последний диагноз можно поставить только на основании роста и/или падения сТп на фоне характерных симптомов и/или изменений ЭКГ, указывающих на ишемию, и/или данных визуализации, указывающих на острую ишемию миокарда. При повышенном hs-сТп рассмотрите также другие причины некроза миокарда (например, острую сердечную недостаточность или миокардит).
- 6** Стабильный или неустойчивый уровень сТп без выраженной динамики – вероятный маркер хронического структурного поражения сердца.

# Синтез натрийуретических пептидов типа В



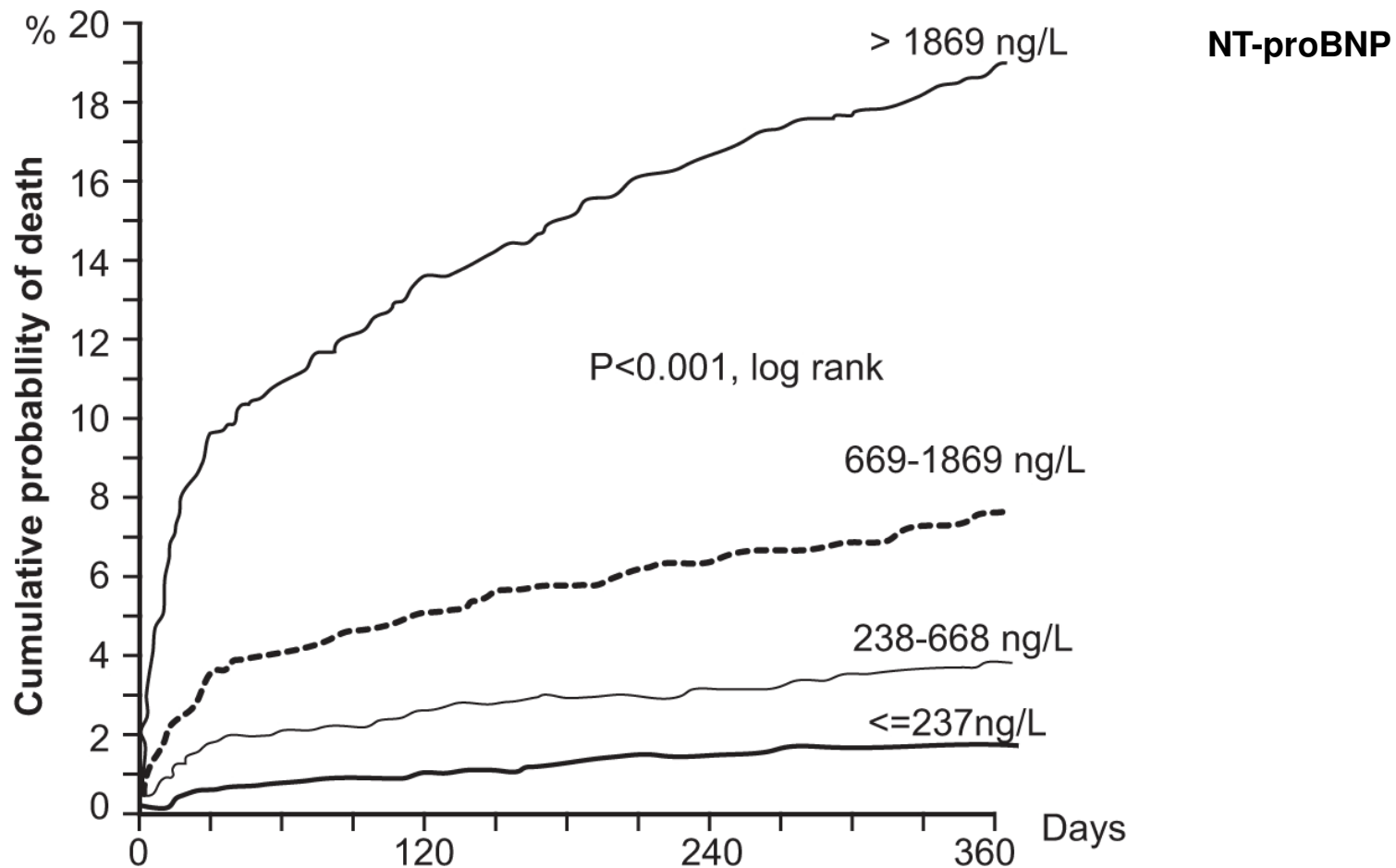
## Уровень NT-proBNP при острой сердечной недостаточности



Diagnostic category	Median NT-proBNP	IQR
Not acute CHF	108 pg/mL	37–381 pg/mL
Acute CHF	4639 pg/mL	1882–10818 pg/mL

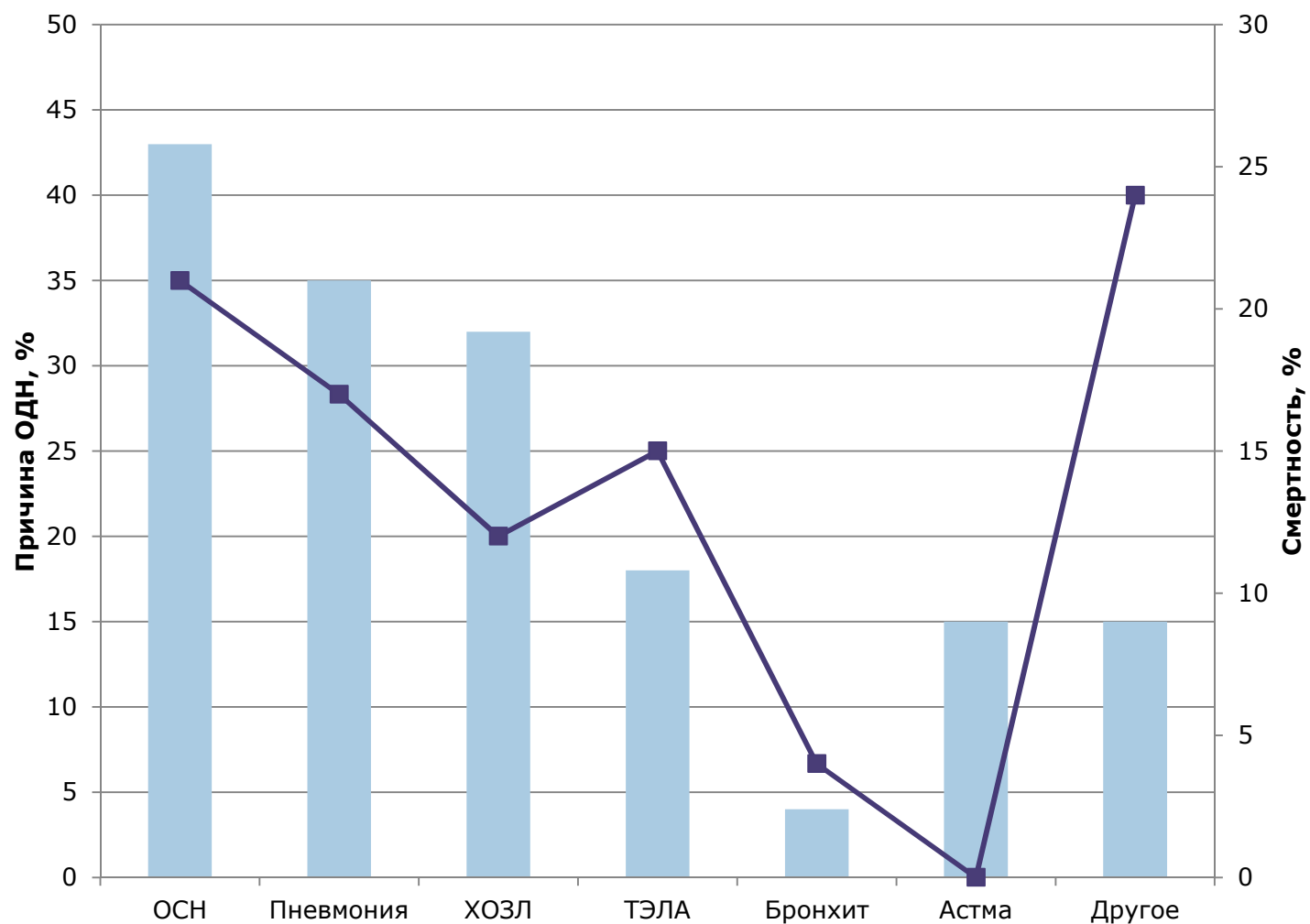
**Januzzi J *et al.* NT-proBNP testing for diagnosis and short term prognosis in acute destabilised heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. Eur Heart J 2006; 27: 330-37.**

# Риск смерти у больных с ОКС(-)ST

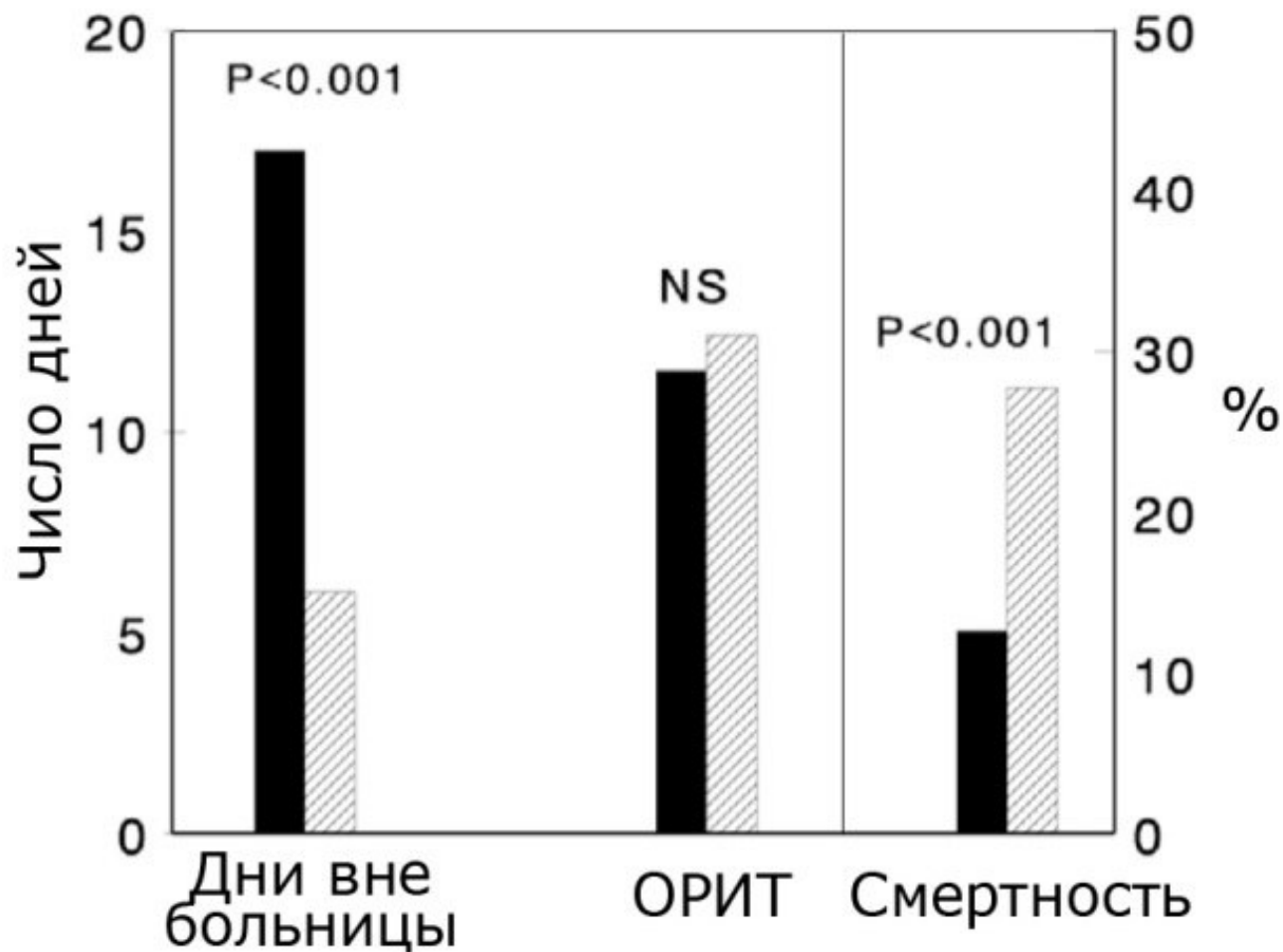


James SK, Wallentin L, Armstrong PW, Barnathan ES, Califf RM, Lindahl B, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary disease: a GUSTO IV substudy. *Circulation* 2003;108:275–81. **21**

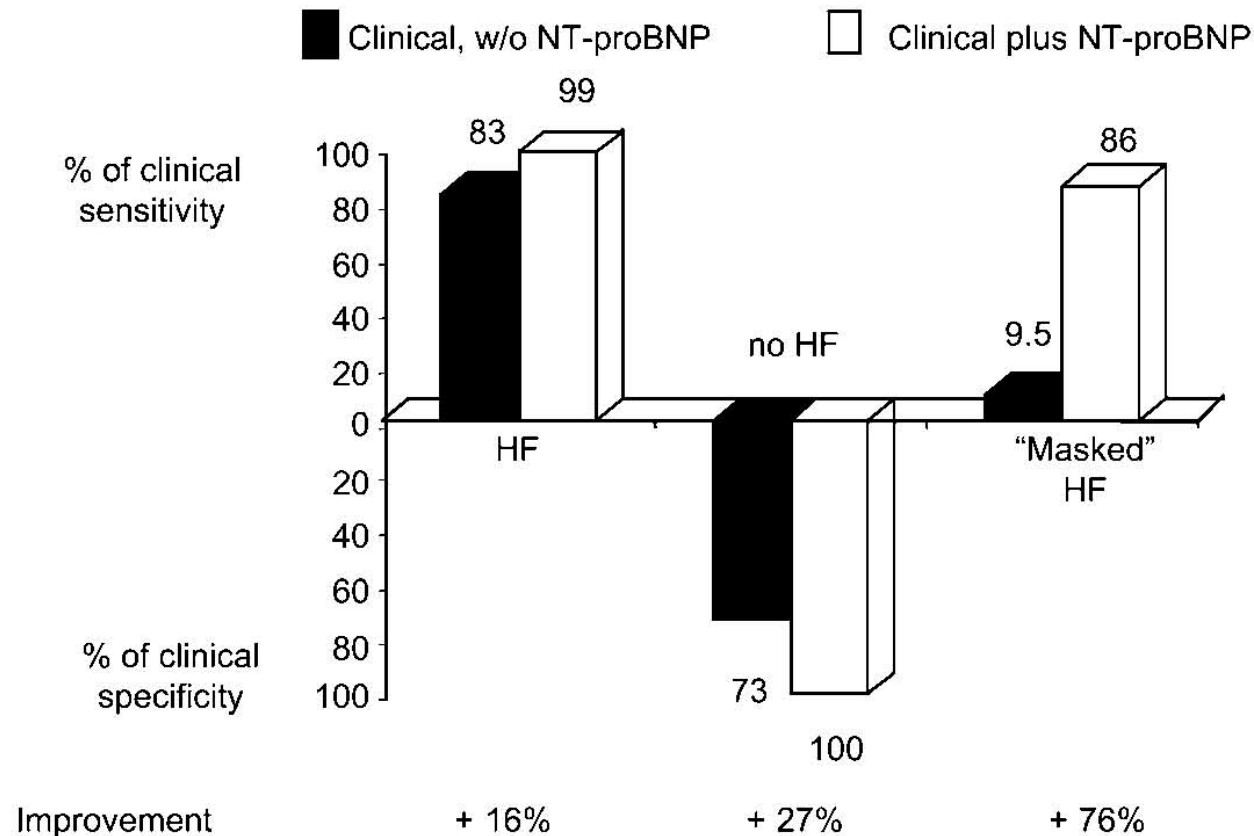
# Причины острой дыхательной недостаточности у пожилых (Ray et al *Critical Care* 2006, **10**:R82)



# Последствия неправильной диагностики в приемном отделении (Ray et al *Critical Care* 2006, **10**:R82)

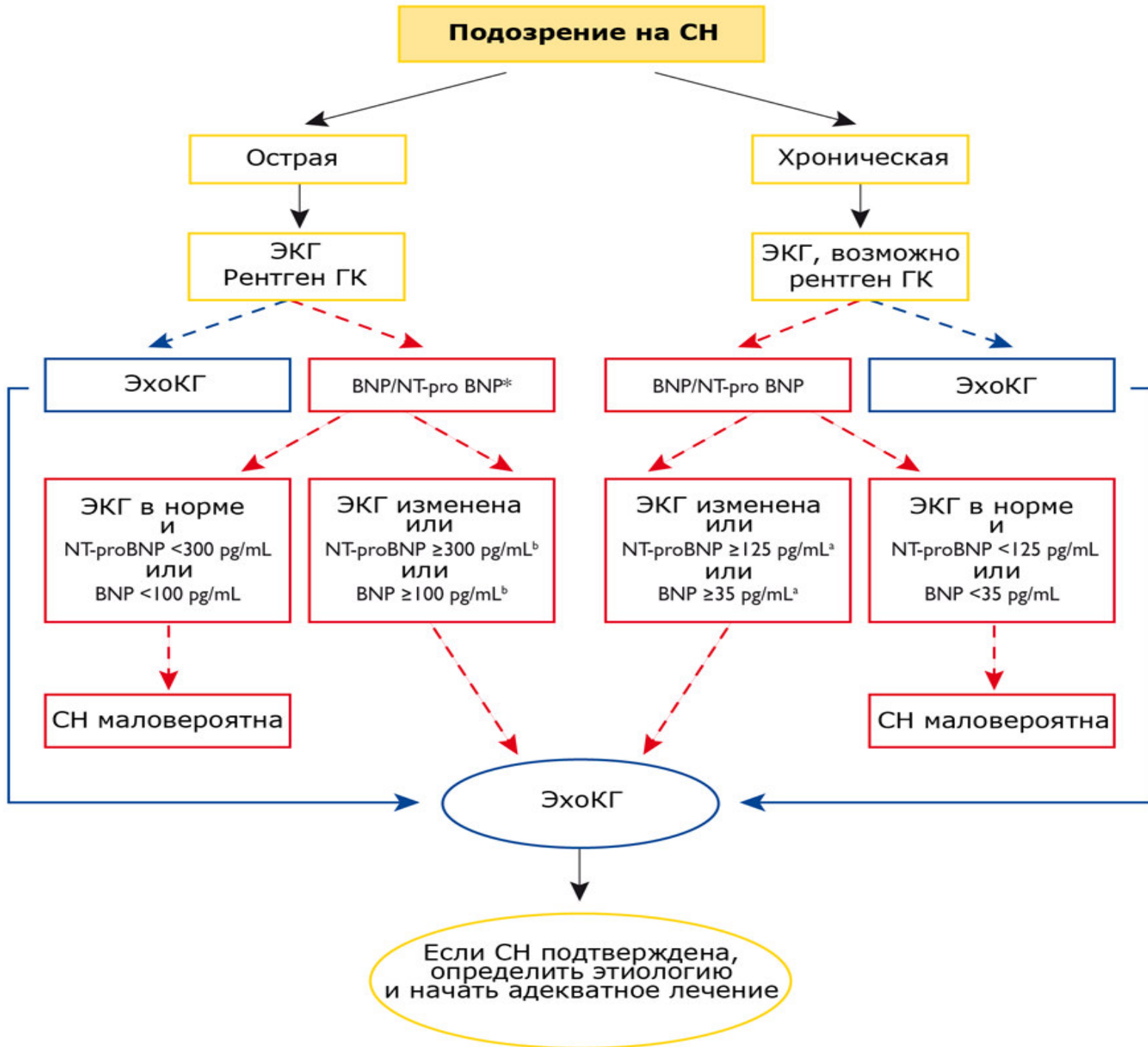


# Диагностика больных с острой одышкой

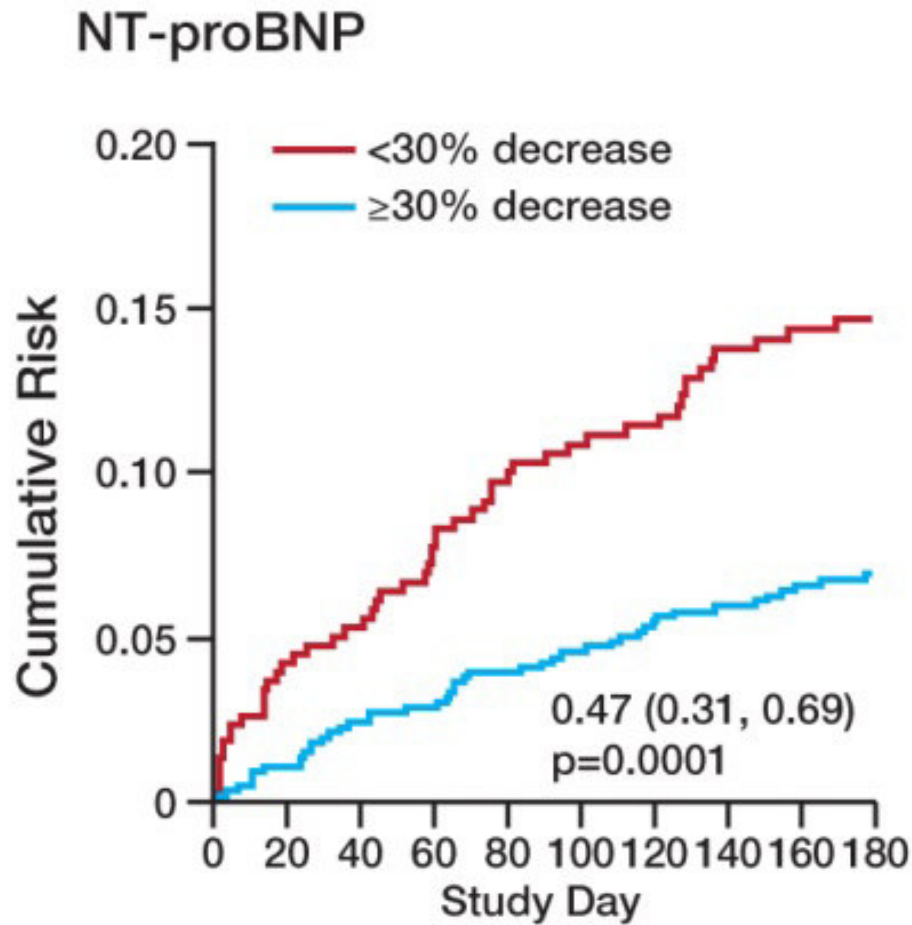


Bayes-Genis A., Santalo-Bel M., Zapico-Muniz E. et al. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and inhospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. Eur J Heart Fail 2004; 6: 301-308





# Прогноз у больных с острой одышкой



Number at risk:

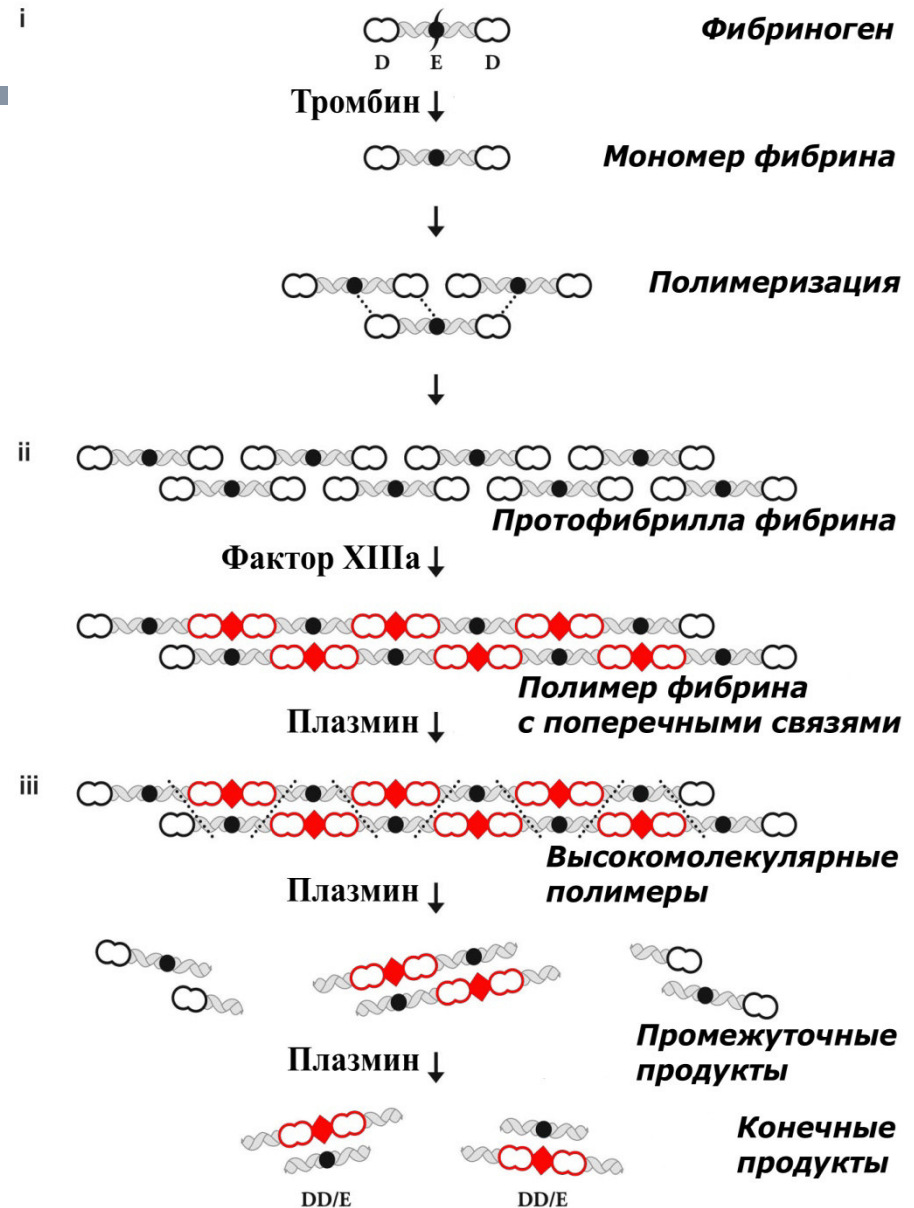
<30% decrease	395	376	372	365	357	351	349	341	339	288
≥30% decrease	686	677	668	663	656	652	647	642	638	559

- 1** Диагностика и последующее лечение больных с острой одышкой определяются уровнем натрийуретических пептидов.
- 2** Натрийуретические пептиды не позволяют надежно различить систолическую и диастолическую сердечную недостаточность.
- 3** Уровень натрийуретических пептидов отражает риск осложнений и смерти при острой СН.
- 4** Снижение уровня натрийуретических пептидов >30% в ответ на лечение СН – хороший прогностический признак.
- 5** Натрийуретические пептиды – прогностические показатели при острой легочной эмболии.
- 6** Натрийуретические пептиды – предикторы смертности при остром коронарном синдроме.
- 7** Натрийуретические пептиды – показатели риска у больных в ОРИТ, однако их влияние на лечение еще следует доказать. Их высокий уровень в отсутствие почечной недостаточности предполагает наличие поражения сердца.
- 8** Почечная недостаточность затрудняет интерпретацию результатов определения натрийуретических пептидов.

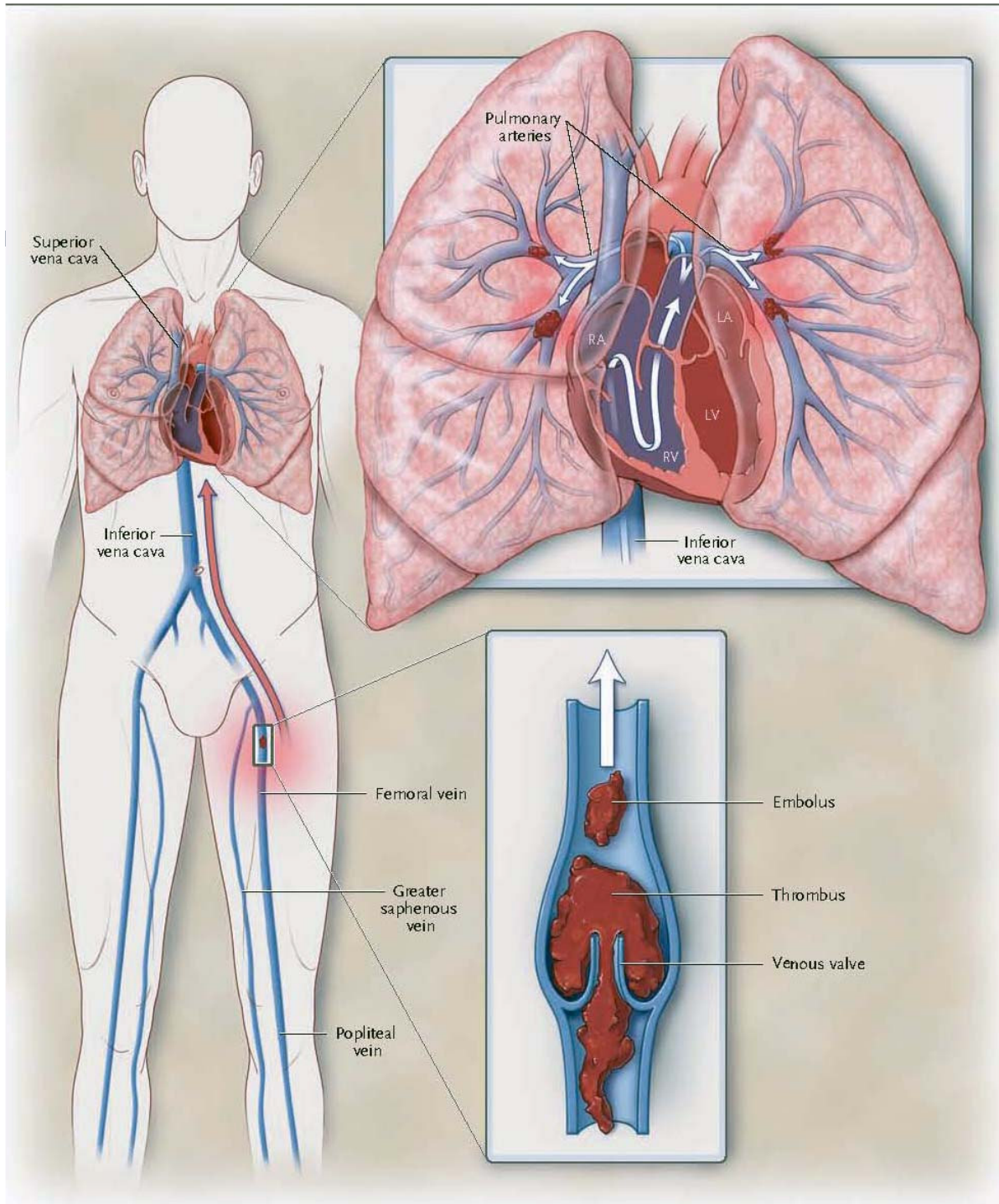
# Маркер системы свертывания: D-димер

RADIOMETER 

- Система гемостаза – равновесие между процессами тромбообразования и тромболизиса
- Активация тромбообразования всегда сопровождается и активацией тромболизиса
- Один из продуктов деградации фибрина – D-димер



# Венозная тромбоэмболия: ТГВ → ТЭЛА

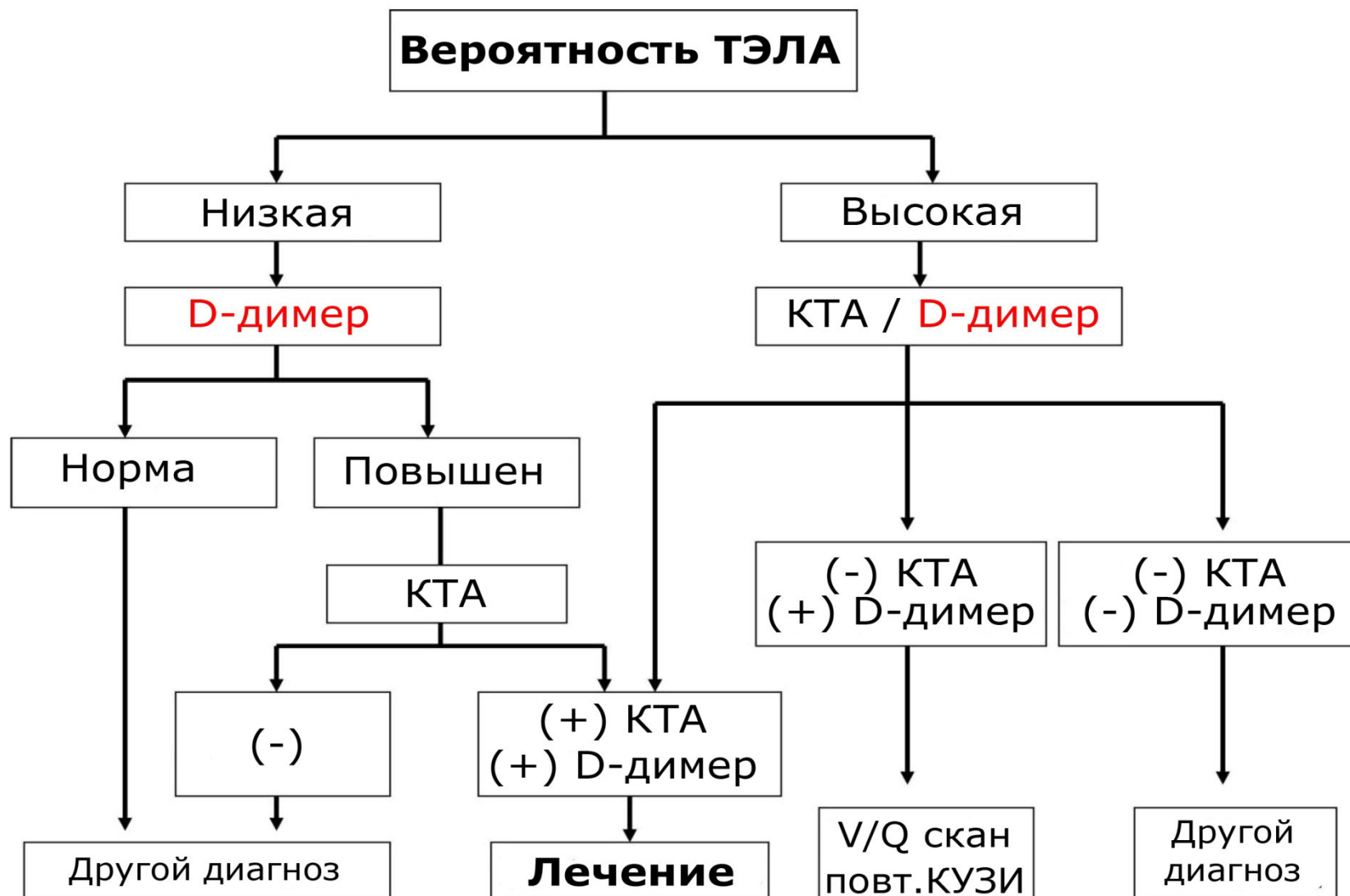


# Клиническая оценка риска тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА)

Модифицированная женеvская шкала		Шкала Уэллса	
Параметр	Баллы	Параметр	Баллы
<b>Факторы риска</b>		<b>Факторы риска</b>	
Возраст >65 лет	+1	ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	+1,5
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	+3	Хирургическая операция или обездвиженность	+1,5
Хирургическая операция или перелом в последний месяц	+2	Рак	+1
Злокачественное новообразование	+2		
<b>Жалобы</b>		<b>Жалобы</b>	
Боль в одной ноге	+3	Кровохарканье	+1
Кровохарканье	+2		
<b>Симптомы</b>		<b>Симптомы</b>	
Частота пульса	+3	Частота пульса	+1,5
75-94 ударов/мин	+5	>100 ударов/мин	+3
≥95 ударов/мин	+4	Симптомы ТГВ	
Боль в глубокой вене ноги при пальпации или односторонний отек			
<b>Риск</b>	<b>Всего</b>	<b>Риск</b>	<b>Всего</b>
Низкий	0-3	Низкий	0-1
Промежуточный	4-10	Промежуточный	2-6
Высокий	≥11	Высокий	≥7

# Алгоритм диагностики тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА)

The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Journal (2008) 29: 2276–2315.



# Клинические характеристики некоторых тестов на D-димер

Анализатор	Тромбозы глубоких вен	Отрицательная прогности- ческая ценность (%)	Чувстви- тельность (%)	Специфич- ность (%)
AQT90 Radiometer, 0,40 мг/л	Все	88	88	57
	Дистальные	88	64	57
	Прокси- мальные	100	100	57
AxSYM Abbott, 0,50 мг/л	Все	87	92	32
	Дистальные	87	77	32
	Прокси- мальные	100	100	32
Vidas bioMérieux, 0,50 мг/л	Все	87	91	37
	Дистальные	87	73	37
	Прокси- мальные	100	100	37



## Рекомендации NACB (2006): экспресс-анализы

---

**Рекомендация 17.** Лаборатория должна измерить сердечные маркеры в течение 1 часа, лучше - за 30 и менее минут. Время рассчитывается от забора пробы до сообщения результата.

**Рекомендация 18.** Учреждения, неспособные постоянно обеспечить получение результатов измерения сердечных биомаркеров за ~1 час, должны использовать РОСТ-анализаторы.

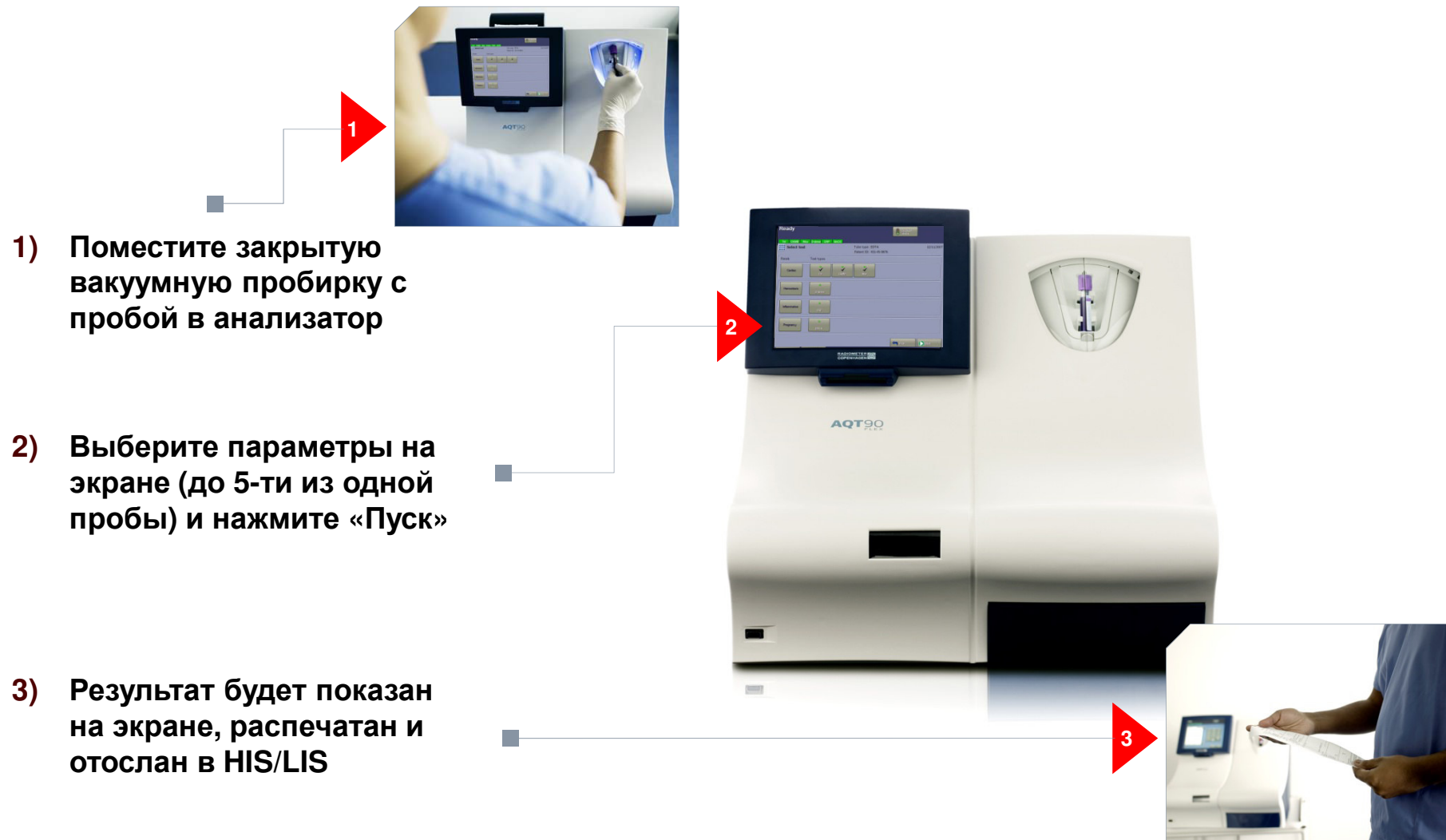
**Рекомендация 19.** Эксплуатационные характеристики и параметры для центральной лаборатории и РОСТ-анализаторов должны быть одинаковы.

# Требования к РОСТ-анализам

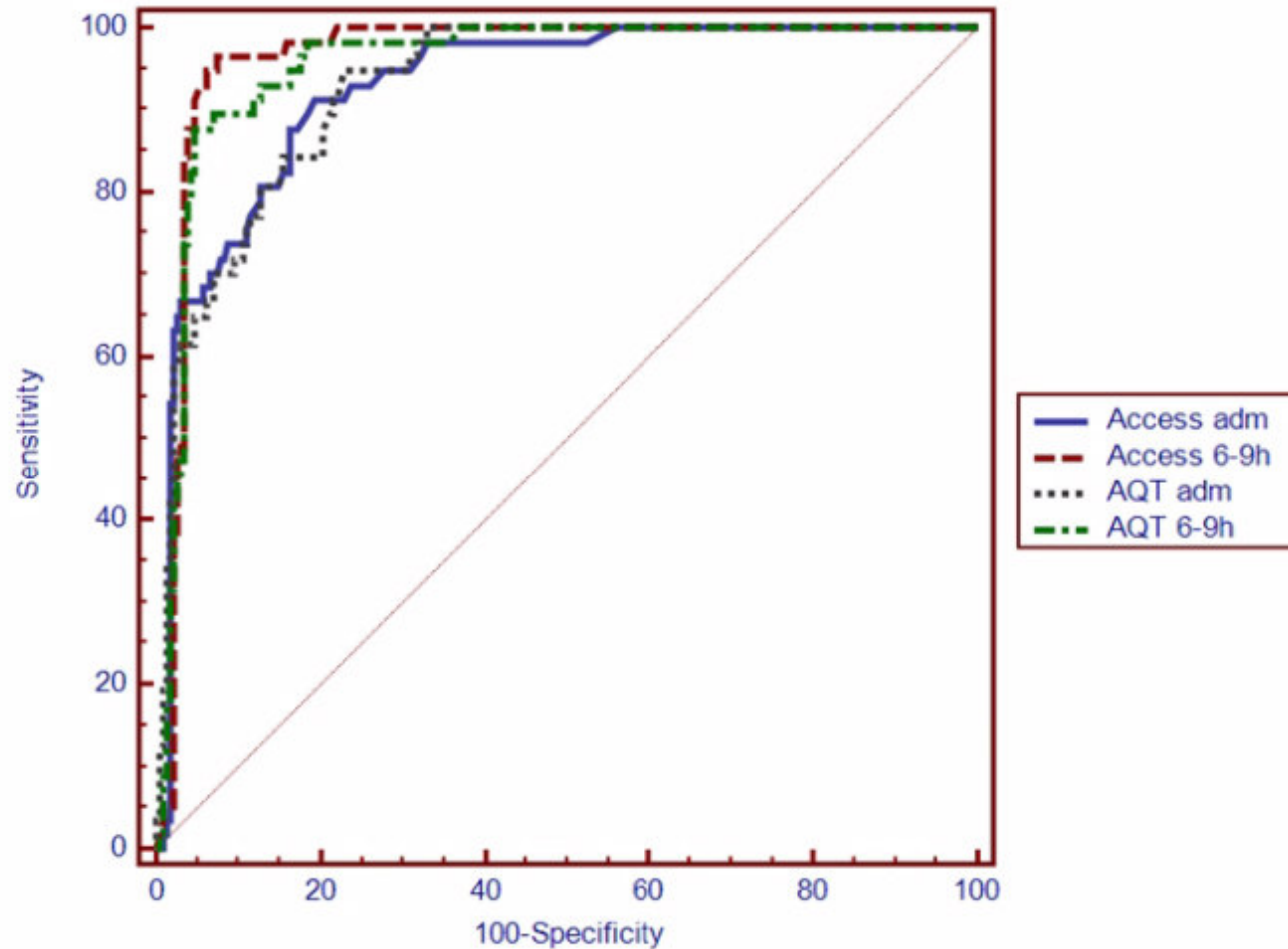


- Клиническая целесообразность
- Высокая аналитическая чувствительность и точность
- Максимальная автоматизация процесса анализа
- Работа с цельной кровью без какой-либо обработки пробы
- Отсутствие контакта с кровью и отходами
- Знание аналитических характеристик (норма, CV, достоверность  $\Delta$ )

# Измерение на AQT90 FLEX: три простых шага



# Измерение тропонина I на AQT90 Radiometer в сравнении с Abbott Access



Clinical performance of a new point-of-care cardiac troponin I assay compared to three laboratory troponin assays  
Søren Hjortshøj, Per Venge, Jan Ravkilde. *Clinica Chimica Acta* 412 (2011) 370–375

Спасибо за внимание!