

*Системный подход  
для решения задач клиничко-диагностической лаборатории*

Диакон



*Соловьева И.В., Вельков В.В.*

**ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА КРИТИЧЕСКИХ  
СОСТОЯНИЙ:**

*новые возможности, которые  
открывает PATHFAST*

## СОДЕРЖАНИЕ

Экспресс-диагностика острых коронарных событий .....	4
Алгоритмы диагностики имбст на анализаторе pathfast .....	8
Пресепсин – ранний маркер сепсиса и тяжелых инфекционных осложнений .....	12
Д-димер – быстрый неинвазивный тест для исключения ВТЭО ...	14
Настольный компактный экспресс-анализатор PATHFAST.....	18
Преаналитический этап при измерении маркеров на анализаторе PATHFAST .....	19
Литература .....	21



«Промедление смерти подобно»... Именно так часто говорят при поступлении пациента, который находится в угрожающем для жизни состоянии. Чем быстрее такому больному оказана адекватная помощь – тем больше шансов на жизнь. А адекватная помощь напрямую зависит от быстроты, с которой будет поставлен правильный диагноз, проведена количественная оценка тяжести больного, определен его прогноз и проведен мониторинг терапии – работает ли она, адекватна ли помощь?

Для этого у врачей должна быть возможность экспресс-диагностики критических состояний, в первую очередь связанных с признаками острого инфаркта миокарда (ОИМ), острой сердечной недостаточности (ОСН), с подозрением на сепсис, с признаками тромбоза глубоких вен и угрозой тромбоэмболии легочной артерии.

Именно для такой экспресс диагностики и предназначен иммунохемилюминесцентный автоматический экспресс-анализатор экспертного класса PATHFAST® (LSI Medience Corporation, Япония).

В переводе с английского словосочетание PATHFAST означает «быстрый маршрут». Действительно, PATHFAST – это быстрый маршрут к правильному диагнозу и обоснованному клиническому решению. Круглые сутки и без выходных.

Особо трудная критическая проблема, которую решает PATHFAST – быстрая и надежная диагностика ОИМ, когда все симптомы налицо, а ЭКГ – недиагностическая.

## **ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ**

### **Высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов**

Принятые в 2012 г. новые международные диагностические критерии ОИМ предусматривают, что в случае недиагностической картины ЭКГ (отсутствие подъема ST-сегмента) диагностика ОИМ должна проводиться с применением высокочувствительного измерения кардиальных тропонинов (ВЧ-тропонинов). При этом важнейшую роль играет наличие динамики повышения ВЧ-тропонинов, которая наблюдается в режиме реального времени сразу после поступления и отражает динамику увеличения зоны мионекроза. Быстрая и точная диагностика ИМ, в особенности ИМ без подъема ST-сегмента на ЭКГ (ИМБСТ) и последующее своевременное проведение мероприятий, включающих инвазивные и неинвазивные методы, позволяет значительно сократить количество неблагоприятных исходов [1].

### **Почему именно высокочувствительное измерение?**

Диагностическая эффективность тропониновых (Тн) тестов зависит от того, насколько они чувствительны, т.е., насколько малые концентрации циркулирующих Тн они количественно определяют. При остром коронарном синдроме (ОКС) уровни Тн зависят от размера зоны мионекроза. Чем выше чувствительность Тн теста – тем более ранние стадии развития ИМ он выявляет. Обычные (или ординарные) тесты с низкой чувствительностью, которые определяют высокие концентрации Тн, диагностируют обширные ИМ, связанные, как правило, с подъемом ST-сегмента.

Иными словами, чем выше чувствительность Тн теста, тем раньше пациенту будет оказана своевременная помощь.

ВЧ-тропонины измеряют наноконцентрации циркулирующих тропонинов и при этом выявляют их даже у практически здоровых лиц. Нормальные уровни тропонинов составляют 1-5 нг/л [2, 3, 4].

### **Ключевые аналитические характеристики ВЧ-тропонинов**

99-ая процентиль (называемая также URL – upper reference limit – верхний референтный предел, или верхний предел нормы) – это уровень, при котором 99 из 100 лиц здоровой популяции будут иметь отрицательный диагноз и только 1 из 100 может иметь ложноположительный диагноз. Значения уровней ВЧ-тропонинов, соответствующих 99-ой процентилю зависят от пола и должны устанавливаться для мужчин и женщин по отдельности.

Коэффициент вариации, или КВ (CV) – это показатель аналитической точности метода, который оценивает степень разброса серийных результатов, полученных при измерении Тн в одной и той же пробе, он выражается в процентах.

Предел детекции, или ПД (Limit of Detection – LoD) – минимальная определяемая концентрация Тн.

**Важная информация.** Вследствие отсутствия международной стандартизации для Тропонина I высокочувствительные ТнI тесты разных производителей имеют различные значения уровней ПД, КВ и 99-ой процентили. Сравнение абсолютных концентраций тропонинов, полученных с помощью тестов различных производителей, невозможно.

### **Клиническое значение ВЧ-тропонинов**

Многочисленные широкомасштабные исследования показали пользу внедрения в практику ВЧ-тропонинов:

*При ишемическом (динамическом) повышении* ВЧ-тропонины позволяют в течение 1-2 ч после поступления пациента с признаками ОКС и с недиагностической ЭКГ с высокой надежностью подтверждать или исключать ИМБСТ. При этом ВЧ-тропонины значительно повышают количество диагнозов ИМБСТ за счет снижения неправомерных диагнозов нестабильная стенокардия, повышают количество диагнозов ИМ типа 2; позволяют выписывать из отделений неотложной кардиологии значительное количество лиц, имеющих низкий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и, тем самым, существенно повышают эффективность работы отделений неотложной кардиологии.

*При неишемическом (хроническом) повышении:* выявляют лиц со структурными повреждениями миокарда и риском внезапной кардиальной смерти.

Существенно, что у критических пациентов, поступающих по некардиальным причинам, часто могут быть неишемически повышенные ВЧ-тропонины, не связанные с первичными коронарными событиями [5], но связанные, например, с ишемическими инсультами [6] или с острой ренальной дисфункцией [7].

Несмотря на то, что механизм значительного повышения ВЧ-тропонинов у таких больных не ясен, сам факт выявленного повышения – серьезный показатель риска внутрибольничной смерти. При этом, чем выше концентрация ВЧ-тропонинов – тем выше риск.

### **Серийные измерения ВЧ-тропонинов**

Согласно международным рекомендациям для диагностики ИМБСТ следует проводить серийные измерения ВЧ-тропонинов,

которые должны отражать: 1) динамику повышения Тн, связанную с увеличением зоны мионекроза или 2) при отсутствии таковой – свидетельствовать о хроническом неишемическом повышении Тн [2-4].

Принципиальная схема алгоритма серийных измерений ВЧ-тропонинов рекомендована в 2012 г. Европейским кардиологическим обществом [8].

Если при поступлении ВЧ-тропонин был ниже или равен 99-ой процентили и через 3 ч дельта составляет более 50% от исходного уровня, то ставится диагноз ИМ. В случае неясной картины измерение повторяют еще через 3 ч.

Если при поступлении ВЧ-тропонин был выше 99-ой процентили, а через 3 ч дельта составляет более 20% от исходного уровня, то ставится диагноз ИМ. В случае неясной картины измерение повторяют еще через 3 ч (рис. 1).

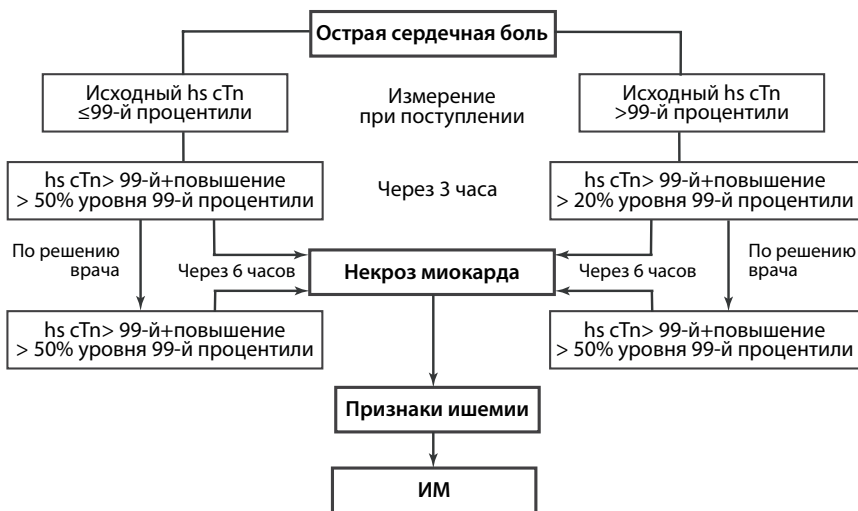


Рис. 1. Принципиальная схема алгоритма серийных измерений ВЧ-тропонинов [8]

*Особенности серийных ВЧ измерений тропонинов при позднем поступлении.*

Степень полезности ВЧ-тропонинов связана со временем, прошедшим с момента возникновения клинических симптомов ишемии до момента поступления пациента и первого измерения. При позднем поступлении динамика повышения уровней ВЧ-тропонинов может не манифестироваться и серийные измерения могут показать плато – высокие абсолютные концентрации ВЧ-

тропонинов и отсутствие их повышения (или снижения). В таких случаях у поздно поступивших пациентов отсутствие очевидной дельты не исключает ОИМ [9].

**Важная информация.** Существенно, что алгоритмы серийных измерений для ВЧ-тестов разных производителей основываются на значениях 99-ой перцентили и дельты, строго специфических для данных тест-систем, и они не являются взаимозаменяемыми.

### Показания к измерению ВЧ-тропонинов

1) Наивысший приоритет – для диагностики ИМ при симптомах, указывающих на ишемию и недиагностическую ЭКГ (без подъема ST-сегмента). При подъеме ST-сегмента возможно применение обычных умеренно чувствительных тропониновых тестов.

2) При поступлении с признаками ОН – для быстрого подтверждения или исключения ИМ типа I, поскольку при ОН повышение уровня тропонина выше 99-ой перцентили связано с высокой вероятностью неблагоприятного исхода.

При назначении измерений ВЧ-тропонинов клиницисту следует заранее оценить вероятность их повышения исходя из: 1) интервала между началом ишемических симптомов и временем поступления пациента; 2) наличия у пациента патологий, связанных с неишемическим повышенным тропонинов (хроническая сердечная недостаточность, почечная недостаточность и др.)

Согласно правилам Европейского Общества кардиологии, опубликованным в 2015 г. и касающихся терапии ОКС без подъема ST-сегмента, для диагностики «рекомендуется использование алгоритма измерения ВЧ-тропонинов в течение 0/3 ч. В качестве альтернативы рекомендуется использование определения ВЧ-тропонинов в течение 0/1 ч, если доступен соответствующий *валидированный* алгоритм» [10].

Дополнительная информация о ВЧ-тропонах:

[http://www.diakonlab.ru/nauka/stati-i-obzory/hs\\_troponins/](http://www.diakonlab.ru/nauka/stati-i-obzory/hs_troponins/)

[http://www.diakonlab.ru/files/ВЧ\\_Тропонины\\_PATHFAST\\_ДИАКОН\\_2016-01-09.pdf](http://www.diakonlab.ru/files/ВЧ_Тропонины_PATHFAST_ДИАКОН_2016-01-09.pdf)

### **Тест-система для определения высокочувствительного Тропонина I «PATHFAST cTnI»**

#### **Основные характеристики ВЧ измерения Тн I с помощью PATHFAST:**

- Нижний предел определения (нг/л): для лиц до 65 лет – 1,5;  
для лиц старше 65 лет – 2,0.
- Значение 99-ой перцентили (нг/л): для мужчин – 17;  
для женщин – 12.
- КВ при 99-ой перцентили – 5%.

## АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ ИМБСТ НА АНАЛИЗАТОРЕ PATHFAST

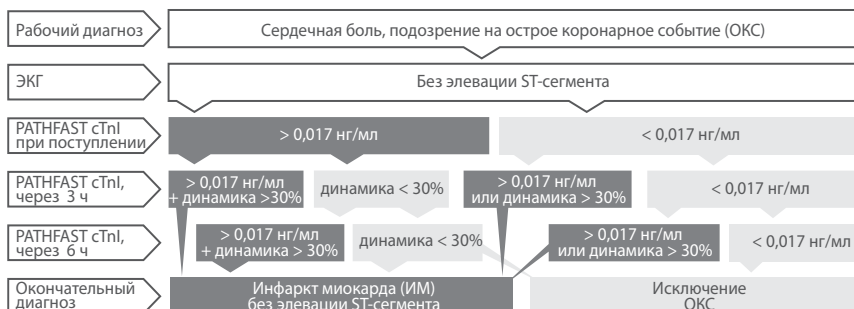


Рис. 2. Алгоритм серийных измерений ВЧ-ТнI у мужчин, поступивших с признаками ИМБСТ

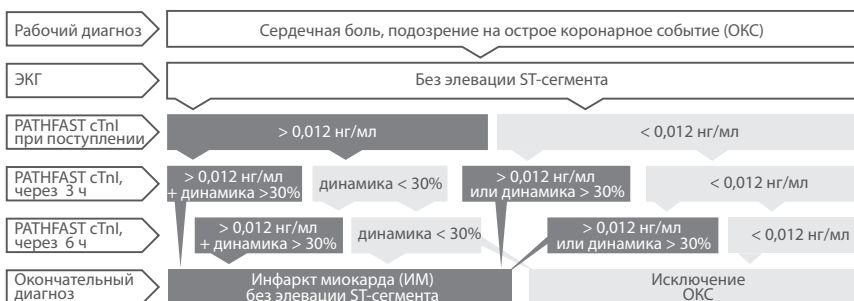


Рис. 3. Алгоритм серийных измерений ВЧ-ТнI у женщин, поступивших с признаками ИМБСТ

В сомнительных случаях необходимы дальнейшие дополнительные серийные измерения.

Между специалистами лаборатории и клиницистами, назначающими и интерпретирующими ВЧ измерения, должны проводиться регулярные конференции для обсуждения возникающих вопросов и выработки согласованных решений.

Лаборатория должна иметь согласованный с клиницистами протокол, содержащий формат и порядок предоставления результатов, которые могут потребовать проведения неотложных мероприятий.



## NT-proBNP – МАРКЕР ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Острая сердечная недостаточность (ОСН) проявляется крайне тяжелыми клиническими синдромами: кардиогенным шоком, отеком лёгких, острой почечной недостаточностью и связана с высоким риском неблагоприятных исходов. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – клинический синдром, который связан с недостаточной насосной функцией сердца из-за ишемии миокарда.

Для оценки тяжести ХСН используют Функциональную классификацию Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA) [11].

**Таблица 1.** Классификация сердечной недостаточности с учетом структурных изменений (ACC/AHA) или симптомов/функциональных нарушений (NYHA).

Стадии сердечной недостаточности по ACC/AHA		Функциональные классы NYHA	
Стадии сердечной недостаточности с учетом структурных изменений и поражения сердечной мышцы		Тяжесть на основании симптомов и переносимости физической нагрузки	
Стадия А	Высокий риск развития СН. Отсутствуют структурные или функциональные нарушения и симптомы	Класс 1	Отсутствуют ограничения физической активности. Обычные физические нагрузки не вызывают усталости, сердцебиений или одышки
Стадия В	Структурные изменения сердца, сопровождающиеся развитием СН, однако симптомы отсутствуют	Класс 2	Небольшое ограничение физической активности. Комфортное состояние в покое, однако обычные физические нагрузки вызывают утомляемость, сердцебиения или одышку
Стадия С	Симптомы сердечной недостаточности на фоне структурных изменений сердца	Класс 3	Выраженное ограничение физической активности. Комфортное состояние в покое, однако небольшие физические нагрузки вызывают усталость, сердцебиения или одышку
Стадия D	Значительные изменения структуры сердца и выраженные симптомы СН в покое, несмотря на максимальную фармакотерапию	Класс IV	Дискомфорт при любой физической активности. Симптомы в покое. Любые нагрузки усиливают дискомфорт

ACC - Американская коллегия кардиологов. AHA - Американская кардиологическая ассоциация. Hunt SA et al. Circulation 2005;112:1825-1852.  
The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Little Brown & Co; 1994. pp 253-256.

Биомаркер NT-proBNP позволяет с высокой аналитической чувствительностью и специфичностью объективно диагностировать дисфункцию миокарда. Концентрация NT-proBNP тесно связана с наличием и тяжестью СН и прогнозирует исход патологии. Уровни NT-proBNP снижаются в ответ на терапию и указывают на благоприятные исходы, а также диагностируют весь спектр стадий СН. Этот лабораторный анализ позволяет проводить быстрый и безопасный мониторинг терапии СН.

Связь между уровнями NT-proBNP от степени тяжести СН согласно классам NYHA установлена при использовании тест-системы «PATHFAST NTproBNP» (табл. 2).

**Таблица 2.** Связь уровней NT-proBNP (PATHFAST) с классификацией NYHA.

	Все случаи СН	NYHA класс I	NYHA класс II	NYHA класс III	NYHA класс IV
Среднее, пг/мл	3 350	732	1 314	2 872	8 721
Стандартное отклонение, пг/мл	4 737	756	1 350	2 700	7 055
Медиана, пг/мл	1 531	595	715	2 254	6 431
95% ДИ, пг/мл	11 538	1 678	4 988	9 123	25 797
% выше пороговых уровней	94,4	81,3	100	95,8	100
количество пациентов	72	16	16	24	16

### Алгоритм диагностики СН



Рис. 5. Алгоритм подтверждения и исключения диагноза ОСН с помощью NT-proBNP [11]

## Референтные уровни NT-proBNP

1. *Амбулаторные пациенты с симптомами сердечной недостаточности.*

Рекомендованные в специальных исследованиях пограничные уровни (cut-off) <125 пг/мл исключают вентрикулярную дисфункцию у пациентов с подозрением на ХСН [13].

2. *Пациенты с острой одышкой в отделении неотложной помощи.*

Для исключения ОСН в отделениях скорой помощи у пациентов с острой одышкой пограничный уровень для NTproBNP – 300 пг/мл.

3. *Согласно возрасту пациентов*

Моложе 50 лет – 450 пг/мл

50 - 75 лет – 900 пг/мл

Старше 75 лет – 1800 пг/мл [14]

4. *Уровни NT-proBNP зависят также от:*

- Пола (они выше у женщин, чем у мужчин, ложноположительные результаты теста чаще наблюдаются у женщин старше 75 лет).
- Массы тела (более низкий уровень NT-proBNP наблюдается у тучных людей, даже на фоне примерно одинаковой степени тяжести СН).
- Функции почек (хроническая почечная недостаточность иногда приводит к увеличению концентрации NT-proBNP).
- Уровня ревматоидного фактора. Высокий уровень может влиять на результат анализа [14].

### **Тест-система для определения NT-proBNP «PATHFAST NTproBNP»**

#### **Референтный интервал:**

- 8,1-128,3 пг/мл в 95% доверительном интервале (в диапазоне от 2,5 до 97,5%). Определен на 102 здоровых индивидах.

#### **Характеристики теста:**

- Диапазон измерения: 15-30 000 пг/мл.
- Предел чувствительности: 15 пг/мл.
- Точность измерений (КВ):
  - внутритестовая (контроль низкого уровня – 4,4%; среднего уровня – 4,1%; высокого уровня – 4,7%).
  - межтестовая (контроль низкого уровня – 5,0%; среднего уровня – 4,6%; высокого уровня – 5,4%).

# ПРЕСЕПСИН – РАННИЙ МАРКЕР СЕПСИСА И ТЯЖЕЛЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

## Специфичность и чувствительность

Пресепсин (ПСП) – это циркулирующий белок, образуемый макрофагами при фагоцитозе грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также грибков. Уровни ПСП отражают наличие фагоцитоза и его тяжесть.

При большинстве исследованных вирусных инфекциях и воспалительных процессах, не связанных с системными инфекциями («стерильные» хирургия, травмы и ожоги), ПСП не повышается.

При хирургии, открытых травмах и ожогах ПСП – это **ранний** индикатор присоединения бактериальной и грибковой инфекции. *Измеренные уровни пресепсина можно использовать как указание для начала антибиотикотерапии даже при отсутствии клинических симптомов тяжелого сепсиса, которые должны проявиться через 48 – 72 ч (гемокультуры).*

Многочисленные мета-анализы показали, что диагностические чувствительность и специфичность ПСП (значения AUC ROC) сходны с таковыми для прокальцитонина и составляют – 0,89 – 0,93 [15, 16].

Дополнительная информация: [www.presepsintest.ru](http://www.presepsintest.ru)



## Основные диагностические преимущества пресепсина

1. *Быстрота повышения.* При инициации сепсиса ПСП повышается через 30 мин – 1 ч после начала системной инфекции, что быстрее, чем прокальцитонин (повышается через 6 - 8 ч) и С-реактивный белок (повышается через 12 - 24 ч).

Также ПСП демонстрирует раннее повышение при развитии пневмонии и тяжелых инфекционных осложнений таких патологий, как цирроз печени, тяжелый холангит, критическая ишемия нижних конечностей, септический ДВС-синдром; инфекционный эндокардит, острый панкреонекроз, острый пиелонефрит, инфицированный ревматоидный артрит.

2. *Прогностическое значение.* Уровни ПСП при поступлении прогнозируют риск благоприятных и неблагоприятных исходов, а также развитие полиорганной недостаточности. Другие маркеры, применяемые для диагностики сепсиса, такими характеристиками не обладают.

3. *Оперативный мониторинг терапии.* Время полу-жизни ПСП в кровотоке составляет от 30 минут до 1 часа (у прокальцитонина – 25 - 30 ч). Это означает, что при мониторинге сепсиса снижение или повышение ПСП быстро и надежно отражают эффективность терапии (антибиотики, экстракорпоральные мероприятия), что позволяет оперативно принимать клинически обоснованные решения.

Изменение уровней ПСП (значения дельты) надежно отражает эффективность терапии и при отсутствии снижения служит указанием на необходимость немедленного изменения терапии (смену антибиотиков и др.)

При мониторинге ПСП прогнозирует рецидивы сепсиса после ремиссии, когда клинические характеристики пациента транзиторно нормализуются. В этих случаях не снижающиеся уровни ПСП подают клиницисту сигнал тревоги, чтобы он не приостанавливал антибиотикотерапию даже после исчезновения клинических симптомов сепсиса и возвращения уровней прокальцитонина к норме.

### **Диагностические уровни ПСП (пг/мл)**

*Взрослые пациенты:*

- Сепсис исключен – до 300;
- Системная инфекция возможна – 300 - 500 .
- Умеренный риск сепсиса и тяжелого сепсиса – 500 - 1000.
- Высокий риск сепсиса, тяжелого сепсиса/ септического шока – более 1000.

*Новорожденные:*

- Норма: до 2 мес. – 39 - 437.
- Здоровые новорожденные – менее 600.
- Септические новорожденные – более 800.

*Педиатрические пациенты:*

- Норма: от 2 мес. до 17 лет – 79 - 110.
- Септические педиатрические пациенты – более 200.

*Сепсис при остром повреждении почек (ОПП).* При ОПП и отсутствии сепсиса уровни ПСП повышаются из-за снижения его клиренса, поэтому для таких пациентов септические диагностические уровни ПСП примерно в два раза выше, чем для пациентов без ОПП.

## **Тест-система для определения пресепсина «PATHFAST Presepsin»**

### **Характеристики теста:**

- Диапазон измерения: 20-20 000 пг/мл.
- Аналитическая чувствительность: < 20 пг/мл
- Точность измерений (КВ):
  - внутритестовая (контроль очень низкого уровня- 4,4%, низкого уровня – 2,9%; среднего уровня – 3,2%; высокого уровня – 3,9%);
  - межтестовая (контроль очень низкого уровня- 4,4%, низкого уровня – 3,0%; среднего уровня – 3,8%; высокого уровня – 5,0%).

## **Д-ДИМЕР – БЫСТРЫЙ НЕИНВАЗИВНЫЙ ТЕСТ ДЛЯ ИСКЛЮЧЕНИЯ ВТЭО**

Венозные тромбоемболические осложнения (ВТЭО) – одна из центральных клинических проблем современной медицины. ВТЭО включает тромбоз глубоких вен (ТГВ) и его осложнение – тромбоемболию легочной артерии (ТЭЛА). Смертность от ТЭЛА занимает третье место после ИМ и инсульта [17].

Пациенты с клиническими признаками и симптомами ТГВ и ТЭЛА до проведения визуализационных исследований нуждаются в объективном лабораторном подтверждении или исключении диагнозов. Наиболее приемлемый, экономичный и эффективный неинвазивный тест для этого – Д-димер.

*Д-димер – это специфический продукт деградации фибрина (ПДФ), присутствующий в крови после разрушения тромба (в процессе фибринолиза).*

Д-димер обладает:

- *Высоким отрицательным предиктивным значением (>98%);*
- *Низким положительным предиктивным значением (≤15%) для диагностики ТГВ и ТЭЛА поскольку его концентрация также повышается и при множестве других состояний (ДВС-синдром, сепсис, тяжелые инфекции, цирроз печени, злокачественные опухоли, нормальная беременность, возраст старше 60 лет).*

### **Диагностическое значение Д-димера**

- *Исключение ТГВ и ТЭЛА (кроме беременных).*
- *Диагностика и мониторинг ДВС-синдрома.*

- Диагностика осложнений беременности.
  - Определение длительности антикоагулянтной терапии.
- Вследствие низкой специфичности тест на Д-димер *не рекомендуется как единственный скрининговый тест для диагностики ВТЭО, особенно для госпитализированных пациентов.* Измерение Д-димера следует проводить только после пре-тестовой клинической оценки вероятности развития ВТЭО в соответствии с клиническими шкалами (пересмотренный Женевский алгоритм, шкала Уэллса) [18, 19].

**Таблица 3.** Клинические алгоритмы оценки вероятности ТЭЛА[18].

Пересмотренный женевский алгоритм		Шкала Уэллса	
Показатели	Баллы	Показатели	Баллы
<b>Факторы риска</b> Возраст старше 65 лет ТГВ или ТЭЛА в анамнезе Операция или перелом в течение 1 мес. Злокачественная опухоль	+1 +3 +2 +2	<b>Факторы риска</b> ТГВ или ТЭЛА в анамнезе Операция или иммобилизация Рак	+15  +15 +1
<b>Симптомы</b> Боль в одной нижней конечности Кровохарканье	 +3 +2	<b>Симптомы</b> Кровохарканье	  +1
<b>Физические данные</b> Частота сердечных сокращений 75-94 в мин ≥95 в минуту Боль в ноге при пальпации или односторонний отек	 +3 +5 +4	<b>Физические данные</b> Частота сердечных сокращений >100 в минуту Признаки ТГВ	  +15 +3
		<b>Клиническая оценка</b> Альтернативный диагноз менее вероятен, чем диагноз ТЭЛА	  +3
<b>Клиническая вероятность</b>	<b>Сумма</b>	<b>Клиническая вероятность (3 уровня)</b>	<b>Сумма</b>
Низкая Средняя Высокая	0-3 4-10 ≥11	Низкая Средняя Высокая	0-1 2-6 ≥7
		<b>Клиническая вероятность (2 уровня)</b> ТЭЛА маловероятна ТЭЛА вероятна	  0-4 >4

*Количественное определение Д-димера для исключения ВТЭО следует проводить только у амбулаторных и/или экстренно госпитализированных пациентов с низким или промежуточным*

риском (для ТГВ <2 по шкале Уэллса, для ТЭЛА <10 по Женевской шкале или <6 по шкале Уэллса). Пациентов с высоким риском ТГВ и ТЭЛА необходимо сразу направлять на инструментальное обследование без предварительного определения Д-димера [18].

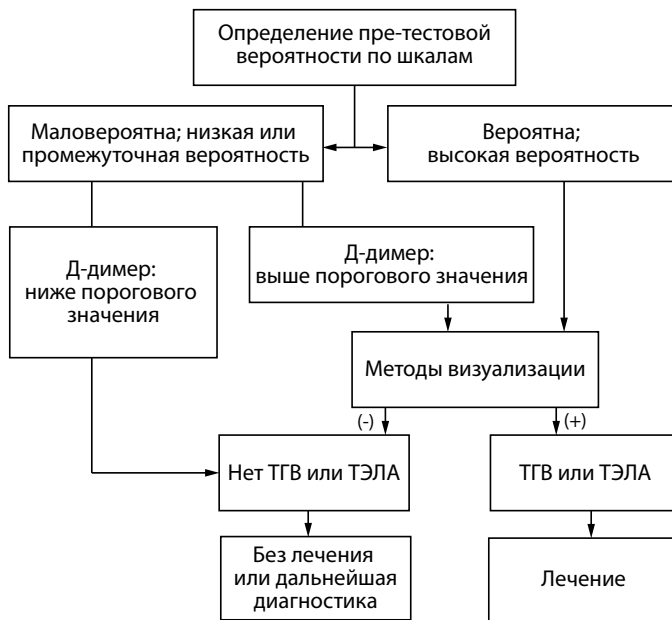


Рис. 6. Алгоритм диагностики ВТЭО с использованием оценки клинической вероятности, Д-димера и методов визуализации [19]

Такая стратегия позволяет:

- Увеличить эффективность диагностики пациентов с подозрением на ВТЭО.
- Даёт возможность исключить ТЭЛА примерно у 30% пациентов в ОНП с трёхмесячным риском тромбоэмболии у оставленных без лечения пациентов на уровне <1% [18].
- Позволяет снизить количество дорогостоящих и небезопасных для здоровья пациентов процедур [19].

Согласно международной рекомендации Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) количественные высокочувствительные тесты на Д-димер являются предпочтительными для исключения ВТЭО, что позволяет минимизировать количество ложноотрицательных результатов. Качественные и полуколичественные тесты применимы для обнаружения повышенных циркулирующих концентраций Д-димера, наблюдаемых при ДВС-синдроме, тромболизисе или



других состояниях, но для исключения ВТЭО они недостаточно чувствительны [19].

Для лиц старше 50 лет с целью исключения ВТЭО предлагается применять *возрастной порог (age-adjusted cut-off)* Д-димера, рассчитываемый по формуле:

[возраст пациента (годы) x 10 (мкг ФЭЕ/л или нг ФЭЕ/мл)]

или [возраст пациента (годы) x 0,01 (мкг ФЭЕ/мл)] [20].

Совместное использование шкалы оценки пре-тестовой вероятности и возрастного порога Д-димера повышает его диагностическую значимость для исключения ВТЭО у пожилых пациентов.

### **Тест-система для определения Д-димера «PATHFAST D-Dimer»**

#### **Характеристики теста:**

- Диапазон измерения: 0,005 - 5 мкг ФЭЕ /мл.
- Пороговые значения:
  - для исключения ТГВ – 0,57мкг ФЭЕ/мл,
  - для исключения ТЭЛА – 0,5 мкг ФЭЕ/мл (чувствительность 98%, специфичность 39%) [21,22].

В исследовании [21] проведено сравнение теста «PATHFAST D-Dimer» (ИХЛ с использованием магнитной сепарации) с двумя другими РОС тестами: «VIDAS D-Dimer Exclusion» (ИФА с флуоресценцией, bio-Merieux) и «STRATUS CS D-dimer» (метод флуоресцентного иммуноанализа в сочетании с технологией RPIA, Siemens) на 272 пациентах, включая контрольную группу.

Корреляция между результатами PATHFAST и VIDAS была максимальной при концентрациях Д-димера в области порогового значения 0,5 мг ФЭЕ/л. Корреляция между результатами PATHFAST и STRATUS была максимальной в группе пациентов с ВТЭО (R = 0,9694), в то время как в контрольной группе были получены более низкие результаты по сравнению со STRATUS.

При использовании теста «PATHFAST D-Dimer» при поступлении было пропущено только 6 пациентов с диагнозом ТЭЛА, в то время как при использовании теста «VIDAS D-Dimer Exclusion» было пропущено 10 таких случаев, что в сумме показало более высокую чувствительность теста PATHFAST по сравнению с тестом VIDAS (90% против 83%). Тесты STRATUS показали сравнимые характеристики и оказались пригодным для исключения ВТЭО в отделениях неотложной помощи, хотя тест PATHFAST продемонстрировал превосходящую чувствительность.

Дополнительная информация:

<http://www.diakonlab.ru/nauka/prezentatsii/ddimer01/>

# НАСТОЛЬНЫЙ КОМПАКТНЫЙ ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗАТОР PATHFAST

**Анализ за 15 мин –  
точность, как в центральной лаборатории**

- Быстрота и надежность клинических решений;
- Простота и безопасность;
- Круглосуточная работа;
- Подключение к лабораторным информационным системам.



## **Принцип анализа и точность результатов**

Полностью автоматизированный экспресс-анализатор, который сочетает передовые технологии иммунохемилюминесценции и магнитной сепарации Magtration®.

- Высокая воспроизводимость результатов.
- Минимальный объем проб (100 мкл).
- Анализ проб цельной крови, плазмы и сыворотки.
- Непрерывный 24-часовой режим работы.
- 6 независимых каналов с произвольным доступом.
- Параллельный анализ проб (6 точных количественных результатов за 15 минут).
- Картриджные реагенты.
- Автоматическое распознавание реагентов по штрих-коду встроенным сканером.



## **Диагностическая панель**

- высокочувствительный тропонин I;
- NTproBNP;
- Д-димер;
- пресепсин
- креатинкиназа МБ (по массе);
- миоглобин;
- высокочувствительный С-реактивный белок;
- ХГЧ (диагностика беременности в критических состояниях).

Таким образом, экспресс-анализатор PATHFAST сможет обеспечить раннюю диагностику:

- инфарктов миокарда (ИМ) при поступлении пациентов с признаками ОКС, а также ИМ, связанных с кардиальной или некардиальной хирургией (высокочувствительный тропонин);
- оценку кардиальной функции с помощью традиционных кардиомаркеров (NTproBNP, креатинкиназа МБ, миоглобин, высокочувствительный СРБ);
- оценку риска тромбозов (Д-димер);
- раннего развития бактериемии и сепсиса у хирургических пациентов (пресепсин).

Дополнительная информация: [www.diakonlab.ru](http://www.diakonlab.ru)

## **ПРЕАНАЛИТИЧЕСКИЙ ЭТАП ПРИ ИЗМЕРЕНИИ МАРКЕРОВ НА АНАЛИЗАТОРЕ PATHFAST**

Взятие пробы крови из вены стандартной процедурой в пробирке с антикоагулянтами (см. подробности для каждого теста ниже).

### **Для цельной крови:**

- Проведение анализа в течение 4 часов после сбора.
- Непосредственно перед внесением пробы цельной крови в лунку на картридже следует аккуратно перемешать кровь в пробирке (не использовать автоматические смесители и не трясти пробирку!).
- Начать процедуру анализа сразу после внесения пробы в картридж, во избежание оседания форменных элементов на дно.

### **Для плазмы и сыворотки:**

- Убедиться, что проба плазмы или сыворотки не содержит фибриновых нитей и других нерастворимых частиц. В противном случае необходимо осветлить пробу центрифугированием или фильтрацией.
- Непосредственно перед внесением пробы в лунку на картридже её следует осторожно перемешать (не использовать автоматические смесители и не трясти пробирку!).
- Размороженные пробы и пробы, хранившиеся более 12 часов перед тестированием необходимо отцентрифугировать при 2500 - 3000 г в течение 10 минут.
- Размороженные пробы не замораживать повторно.

### **Особенности подготовки проб для тестов PATHFAST СК-МВ, ВЧ-тропонин I, Миоглобин, NTproBNP.**

- Использовать цельную кровь или плазму с гепарином или ЭДТА.
- Пробы плазмы можно хранить при  $-20^{\circ}\text{C}$  или ниже.

### **Особенности подготовки проб для теста PATHFAST Пресепсин.**

- Использовать цельную кровь или плазму с гепарином или ЭДТА.
- Не использовать для анализа сыворотку крови!
- Если измерение не предполагается проводить в течение 3 дней, пробы плазмы следует заморозить при  $-20^{\circ}\text{C}$  или ниже.
- Пробы плазмы можно хранить до 3 дней при  $+2+8^{\circ}\text{C}$  и до 9 месяцев при  $-20^{\circ}\text{C}$  или ниже.

### **Особенности подготовки проб для теста PATHFAST Д-димер.**

- Использовать цельную кровь или плазму с гепарином, ЭДТА или цитратом Na (рекомендованная концентрация – 109 ммоль/л или 3,2%).
- При использовании цельной крови ввод значения гематокрита является дополнительной опцией в PATHFAST. Подробности процедуры см. в руководстве пользователя для прибора.
- Пробы с концентрацией Д-димера  $>5$  мкг/мл ФЭЕ следует развести физраствором и протестировать повторно для получения точного результата. При этом необходимо учитывать коэффициент разведения.

### **Особенности подготовки проб для теста PATHFAST ХГЧ.**

- Использовать цельную кровь или плазму с гепарином или ЭДТА.
- Допускается использование сыворотки.
- Пробы плазмы можно хранить в течение 4 дней при температуре  $+2+8^{\circ}\text{C}$  и до 2 месяцев при  $-20^{\circ}\text{C}$  и ниже.
- Пробы сыворотки можно хранить в течение 7 дней при температуре  $+2+8^{\circ}\text{C}$  и до 2 месяцев при  $-20^{\circ}\text{C}$  и ниже.

### **Особенности подготовки проб для теста PATHFAST вчСРБ.**

- Использовать цельную кровь или плазму с гепарином или ЭДТА.
- Допускается использование сыворотки.
- Пробы плазмы или сыворотки можно хранить при  $-20^{\circ}\text{C}$  и ниже.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al.* Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-35.
2. *Sandoval Y, Smith SW, Apple FS.* Present and Future of Cardiac Troponin in Clinical Practice: A Paradigm Shift to High-Sensitivity Assays. *Am J Med*. 2016 ;129(4):354-65
3. *Korley FK, Jaffe AS.* High Sensitivity Cardiac Troponin Assays; How to Implement them Successfully. *EJIFCC*, 2016. 1; 27(3):217-23 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5009946/pdf/ejifcc-27-217.pdf>
4. *Вельков В.В.* Высокочувствительное измерение тропонинов: значение для неотложной кардиологии. Медицинский алфавит Современная лаборатория/№ 3 / 2016, 1, 16-26. [http://www.diakonlab.ru/files/ВЧТнОНКВельковBB201601-14\\_1.pdf](http://www.diakonlab.ru/files/ВЧТнОНКВельковBB201601-14_1.pdf)
5. *Courtney D, Conway R, Kavanagh J et al.* Silke B. High-sensitivity troponin as an outcome predictor in acute medical admissions. *Postgrad Med J*. 2014;90(1064):311-6
6. *Scheitz JF, Nolte CH, Laufs U, et al.,* Application and Interpretation of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015;46:00-00.
7. *Carlsson AC, Bandstein N, Roos A et al.,* High-sensitivity cardiac troponin T levels in the emergency department in patients with chest pain but no myocardial infarction, *Int J Cardiol*, 2016 Nov 9;228:253-259
8. *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. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/33/18/2252.full.pdf>
9. *Apple FS, Sandoval Y.* Implementing High Sensitivity Cardiac Troponin Assays. *Clinical Laboratory News*, Dec.1. 2015. <https://www.aacc.org/publications/cln/articles/2015/december/>
10. *Roffi M, Patrono C, Collet JP et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
11. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2008 года. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2009;№3
12. *M. Zaninotto et al.* "PATHFAST NtproBNP: A multicenter evaluation of a new point of care assay." *Clin Chem Lab Med* 2010; 48:1029-1034
13. *Nielsen LS et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnea. *Eur heart J Fail* 2004;6:63-70.
14. *Januzzi JL et al.* NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. The International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006;27:330-7.

15. *Pizzolato E, Ulla M, Galluzzo C*, Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Oct;52(10):1395-400.
16. *Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Weiss N, et al.* Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. *Clin Chim Acta*. 2015 Oct 23;450:97-103
17. А.А. *Кишкун*. Лабораторная диагностика критических состояний. Москва, 2012
18. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management. *European Heart Journal*, 2008, 29, 2276–2315
19. Quantitative D-Dimer for the Exclusion of Venous Thromboembolic Disease; Approved Guidelines. H-59 A, v.31 N6, 2011
20. *Douma RA, le Gal G, Söhne M, Righini M, Kamphuisen P.W, Perrier A, Kruip M, Bounameaux H, Buller H.R, Roy P-M*, Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of 3 large cohorts. *BMJ*. 2010;340 (mar 30 3): c.1475
21. *E. Spanuth, B. Ivandic, R. Thomaе, E. Giannitsis*. Comparison of the PATHFAST D-dimer assay with two POC D-dimer Assays. *Critical Care* 2015, 19(Suppl 1):P321 (doi: 10.1186/cc14401)
22. *Antovic J. P., Ho K, Hammarstrom O. G, Forslund G., Eintrei J., Sten-Linder M.* Comparison of five point-of-care D-dimer assays with the standard laboratory method. *J. Int. Jnl. Lab. Hem.* 2012, 34, 495–501

*Авторы выражают глубокую благодарность ведущему специалисту по экспресс-диагностике АО ДИАКОН Ольге Ивановне Резниковой за неоценимую помощь в работе над текстом*

JCA-BioMajesty 6010/C  
JEOL, Япония



CA-400  
Furuno Electric Co., Япония



RESPONS®910  
DiaSys Diagnostic Systems, Германия



CoaLab 1000  
Labor BioMedical Technologies  
(LABiTec), Германия



Swelab Alfa Auto Sampler  
Boule Medical A.B., Швеция



Quintus  
Boule Medical A.B., Швеция



Super GL  
Dr. Müller, Германия



H-500  
Dirui Industrial Co., Китай



FUS-100, H-800  
Dirui Industrial Co., Китай



PATHFAST®  
LSI Medience Corporation, Япония



i-Smart® 30 PRO  
E-SENS, Южная Корея



EX-D  
ЮКОМ, Япония

