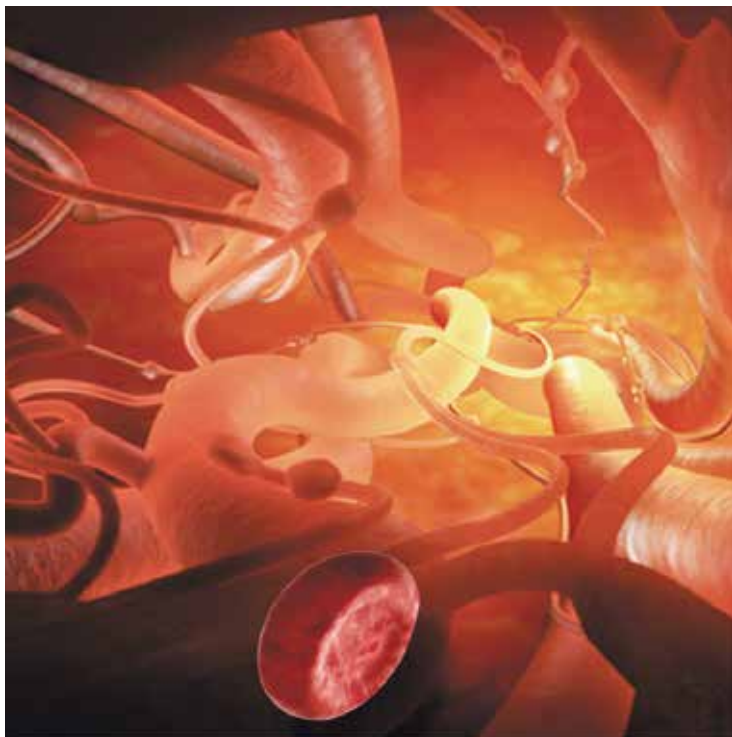


Системный подход
для решения задач клиничко-диагностической лаборатории

Диакон



Вельков В.В.

ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ТРОПОНИНЫ В НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ:

*рекомендации по измерению и
интерпретации*

PATHFAST® LSI MEDIENCE CORPORATION, Япония

Автоматический иммунохемилюминесцентный анализатор



Параметры тестирования:

- Высокочувствительный Тропонин I (0,001-50 нг/мл)
- NTproBNP (15-30 000 пг/мл)
- Миоглобин (5-1 000 нг/мл)
- Креатинкиназа МВ (2-500 нг/мл)
- Высокочувствительный СРБ (0,05 - 30 мг/л)
- Д-димер (0,005-5 мкг/мл)
- ХГЧ (1-500 мМЕ/мл)
- Пресепсин – новый маркер сепсиса (20-20 000 пг/мл)

Измерение:

- 6 независимых каналов с произвольным доступом.
- Режимы random, batch и profile.
- Тестирование в цельной крови, сыворотке и плазме
- Высокая точность результатов (CV < 10%)
- Время аналитического цикла - 15 мин.



ТРОПОНИН I

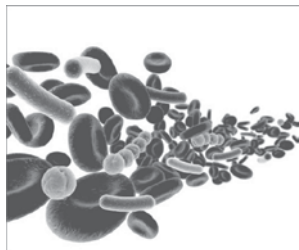
Высокочувствительное измерение кардиального Тропонина I:

В течение 3 часов после острого коронарного события:

- Устанавливает диагноз инфаркта миокарда без подъема ST сегмента (ИМ Б ST) с надежностью 95%
- Исключает ИМ Б ST с надежностью 100%

ПРЕСЕПСИН

Новый высокоспецифичный и высокочувствительный маркер сепсиса



Быстро и точно диагностирует:

- локальную инфекцию
- сепсис
- септический шок

Дифференцирует их от синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), не связанного с инфекциями.

Повышенные уровни пресепсина прогнозируют тяжесть сепсиса и неблагоприятные исходы.

Вельков В.В.

**Высокочувствительные тропонины
в неотложной кардиологии:
рекомендации по измерению и интерпретации**

Второе издание. Дополненное

АО «ДИАКОН»
Пушино, 2018

1. Содержание

1. Клиническая эффективность высокочувствительного измерения кардиальных тропонинов. Общие положения	7
2. Третье всеобщее определение инфаркта миокарда и ВЧ тропонины	8
3. Преимущества высокочувствительного измерения кардиальных тропонинов.....	10
4. Высокочувствительное измерение тропонинов: 99-ая процентиль, предел детекции, коэффициент вариации, гендерные значения 99-ой процентиля	11
5. ВЧ тропониновые тесты разных производителей имеют разные значения 99-ой процентиля и предела детекции. Стандартизация ВЧ тестов невозможна.....	13
6. Ишемическое и неишемическое повышение ВЧ тропонинов	14
7. Алгоритмы серийных измерений: исходные уровни, 99-ая процентиль, значения дельты	15
8. Недетектируемый при поступлении ВЧ тропонин и неишемическая ЭКГ исключают ОИМ.....	16
9. «Нормальный» уровень ВЧ тропонина при поступлении не исключает ИМ.....	17
10. Детектируемый ВЧ тропонин при поступлении: серийные измерения, дельта, скорость диагноза.....	17
11. ВЧ тропонины повышают количество диагнозов ИМБСТ и снижают количество диагнозов нестабильная стенокардия	18
12. ВЧ тропонины повышают количество диагнозов ИМ типа 2	19
13. ВЧ тропонин при поступлении – показатель риска неблагоприятных исходов.....	20
14. ВЧ тропонины при поступлении в ОРИТ по некардиальным причинам	20
15. Перспективы внедрения ВЧ тропонинов в практику неотложной кардиологии.....	21
16. Внедрение ВЧ тропонинов может уменьшить количество других кардиомаркеров, измеряемых в ОНК	22

17. Недетектируемый при поступлении ВЧ тропонин и не ишемическая ЭКГ позволяют выписывать из ОНК 30 - 60% пациентов.....	22
18. ВЧ тропонины повышают эффективность и экономичность работы ОНК.....	23
19. Рекомендации по интерпретации результатов высокочувствительных измерений кардиальных тропонинов	24
20. Заключение	26
21. Рекомендации для клиницистов и врачей-лаборантов.....	26
22. Приложение. Высокочувствительное измерение тропонина I PATHFAST	29
23. Литература.....	31

1. Клиническая эффективность высокочувствительного измерения кардиальных тропонинов. Общие положения

Широкое внедрение высокочувствительного метода определения тропонинов, происходящее в промышленных странах, привело к более ранней диагностике инфаркта миокарда (ИМ) у лиц, поступающих с признаками ОКС, к изменению соотношения различных типов выявляемых ИМ и к значительному повышению эффективности работы отделений неотложной кардиологии.

Почему высокочувствительное измерение (ВЧ) тропонинов столь эффективно? При образовании тромба (или при спазме) в коронарной артерии скорость образования мионекроза и его обширность зависят от тяжести стеноза. Концентрации тропонинов, поступающие в циркуляцию, прямым образом связаны с размером зоны мионекроза. На ранних стадиях развития ИМ зона мионекроза еще невелика, и поэтому концентрации тропонинов весьма низкие. Детекция низких концентраций тропонинов зависит от чувствительности тестов. Чем более низкие уровни тропонинов способен количественно определять тест, тем более ранние стадии ИМ он выявляет.

Если чувствительность теста низкая, и он определяет только высокие уровни тропонинов, то такой тест диагностирует лишь обширные ИМ. В тех случаях, когда у пациента явные признаки ОКС, а тропонин «отрицательный», рекомендуется повторить измерение через 8 – 12 часов. Это время, необходимое для увеличения зоны мионекроза и повышения тропонинов до уровня чувствительности данного теста.

Высокочувствительные тесты определяют наноконцентрации циркулирующих тропонинов и выявляют их наличие даже у здоровых лиц. Это позволило установить верхние референтные значения концентрации тропонинов, характерные для 99-й процентиля (см. ниже).

Повышение уровней ВЧ тропонинов, превышающее уровень 99-й процентиля, выявляемое при их серийном измерении в течение следующих часов после поступления пациента с признаками ОКС отражает увеличение зоны мионекроза в режиме реального времени, что позволяет на самых ранних стадиях развития ИМ принимать своевременные клинические решения, особенно в случаях ишемической ЭКГ [обзоры 1-4].

Высокая диагностическая эффективность ВЧ тропонинов, продемонстрированная в многочисленных исследованиях, привела к тому, что в 2012 г. международным кардиологическим

сообществом было принято новое, уже третье, всеобщее (универсальное) определение ИМ [5].

2. Третье всеобщее определение инфаркта миокарда и ВЧ тропонины

Согласно этому согласованному международному документу [5] диагностическими критериями ИМ типа 1 и ИМ типа 2 являются: «выявление *повышения и/или снижения* значений концентрации кардиомаркера (предпочтительно кардиального тропонина [сТп]), по крайней мере, на одно значение выше *99-ой перцентили*, соответствующей верхнему референтному значению» при наличии одного или более признаков из пяти следующих:

1. симптомы ишемии;
2. новое (или предположительно новое) значительное изменение сегмента ST и зубца; или блокада левой ножки пучка Гиса;
3. появление патологического зубца Q;
4. дополнительная утрата жизнеспособного миокарда или региональное нарушение подвижности миокарда, доказанные путем визуализации (имаджинга) и
5. обнаружение внутрикoronарного тромба при ангиографии или при аутопсии [6].

Послеоперационные уровни высокочувствительных тропонинов рекомендуется измерять для: 1) раннего выявления периоперационных ИМ, связанных с ЧКВ; 2) выявления ИМ, связанных с тромбозом стента; 3) выявления ИМ, связанных с рестенозом после ЧКВ, 4) выявления ИМ, связанных с АКШ.

ИМ, связанный с ЧКВ диагностируется:

1. у пациентов с исходной нормальной концентрацией сТп при превышении в пять раз уровня, характерного для 99-ой перцентили в течение 48 часов после процедуры ($> 99\text{-я перцентиль} \times 5$);
2. у пациентов с исходно повышенным сТп (стабильным или снижающимся) при повышении исходного уровня сТп более чем на 20%, при дополнительном наличии, по крайней мере, одного из следующих признаков:
 - а) симптомы миокардиальной ишемии,
 - б) вновь появившиеся признаки ишемии на ЭКГ,
 - в) осложнения, связанные с чрескожной процедурой (по результатам ангиографии),

г) гибель дополнительной части миокарда или региональное нарушение подвижности миокарда, доказанные путем визуализации (имаджинга).

ИМ, связанный с тромбозом стента диагностируется с помощью коронарной ангиографии или на аутопсии при наличии миокардиальной ишемии и при, по крайней мере, двукратном превышении уровня 99-й процентиля сТн ($> 99\text{-ая процентиль} \times 2$).

ИМ, связанный с рестенозом после ЧКВ, диагностируется:

1. при наличии более чем 50% стенозов при коронарной ангиографии либо
2. как комплексное поражение, ассоциированное с ростом и (или) падением уровня сТн выше 99-й процентиля при отсутствии значительной обструкции коронарных артерий после:
 - а) первоначально удачной постановки стента, или
 - б) баллонной ангиопластики стенозированной коронарной артерии (менее 50%).

ИМ, связанный с АКШ, у пациентов с нормальным исходным сТн диагностируется при повышении в течение 48 часов после операции уровня сТн, превышающего 99-ю процентиль в десять раз ($> 99\text{-я процентиль} \times 10$), при одновременном наличии по крайней мере одного из дополнительных критериев, включающих:

1. появление патологического зубца Q или блокаду левой ножки пучка Гиса,
2. ангиографически подтвержденную окклюзию нового шунта или исходной коронарной артерии,
3. гибель участка миокарда или региональное нарушение подвижности миокарда, доказанное путем визуализации (имаджинга) [5].

На рис. 1 представлены типы ИМ согласно третьему всеобщему определению ИМ.

ИМ тип 1. Ишемический мионекроз после разрыва бляшки (ОКС).

ИМ тип 2. Ишемический мионекроз, не связанный с ОКС.
Нарушение баланса потребности/снабжения O_2 ,
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.



Рис. 1. Типы ИМ, согласно третьему всеобщему определению ИМ [5]

3. Преимущества высокочувствительного измерения кардиальных тропонинов

Как показали широкомасштабные исследования, проведенные в 2012-2015 гг. (см. результаты мета-анализов [6-10]), ВЧ тропонины:

1. в течение 1 ч после поступления с признаками ОКС при серийных измерениях выявляют значительное количество ИМ, в особенности ИМБСТ, которые с помощью конвенциональных тропониновых тестов не выявляются;
2. при этом доля выявляемых ИМБСТ возрастает за счет снижения количества диагнозов нестабильная стенокардия;
3. среди диагностированных ИМБСТ ВЧ тропонины выявляют большее количество ИМ типа 2 типа за счет снижения количества диагнозов ИМ типа 1;
4. ВЧ тесты оценивают риск неблагоприятных исходов;
5. при исключении ИМБСТ ВЧ тесты позволяют безопасно выписывать из отделений неотложной кардиологии (ОНК) значительное количество пациентов, не имеющих ИМ и риска неблагоприятных кардиальных исходов;
6. при серийных измерениях, демонстрирующих постоянство высоких концентраций, ВЧ тропонины выявляют значительное количество лиц с неишемическими (хроническими) структурными повреждениями миокарда, имеющими высокий риск внезапной кардиальной смерти [11, 12].

4. Высокочувствительное измерение тропонинов: 99-ая процентиль, предел детекции, коэффициент вариации, гендерные значения 99-ой процентиля

99-ая процентиль

Ключевыми для высокочувствительных измерений тропонинов является то, что они должны определять их циркулирующие концентрации *ниже* уровня 99-ой процентиля. 99-ая процентиль (или верхний референтный уровень, Upper Reference Level - URL, англ.) – это уровень аналита, при котором 99 из 100 лиц здоровой популяции будут иметь отрицательный диагноз и только 1 из 100 может иметь ложноположительный диагноз [13].

Таким образом, ВЧ тесты определяют концентрации тропонинов в популяции здоровых лиц, поэтому употребление терминов «тропонин–положительный» и «тропонин–отрицательный» Третьим всеобщим определением ИМ не рекомендуется [5].

Гендерные значения 99-ой процентиля

Согласно рекомендации IFCC (International Federation of Clinical Chemistry - Международная Федерация Клинической Химии) значение 99-ой процентиля должно быть установленным производителем каждой ВЧ тест-системы на основании измерений у 300 лиц *обоих полов*, так как у мужчин примерно в два раза более высокие значения 99-ой процентиля, чем у женщин [14].

Применение в качестве 99-ой процентиля ее среднего значения в общей популяции без учета полов может привести к снижению диагностированных ИМ у женщин примерно в два раза [15-19].

Для подтверждения значений 99-й процентиля ВЧ тест-системы, используемой в лаборатории, рекомендуется провести соответствующие измерения у 20 здоровых индивидов *обоих полов* с использованием подходящего статистического анализа [14, 20].

Значения 99-ой процентиля у лиц пожилого возраста

При наличии соответствующей информации весьма желательно учитывать значения 99-ой процентиля для лиц пожилого возраста (особенно у мужчин). Недавние исследования показали, что значения 99-ой процентиля у пожилых мужчин и женщин (65–74 года), не имевших известных ССЗ, выше, чем значения 99-ой процентиля у здоровых лиц среднего возраста. Использование для диагностики лиц пожилого возраста уровня 99-ой процентиля для лиц среднего возраста может привести к ложноположительным диагнозам [15, 21].

В целом, применение для всех поступающих пациентов значений 99-ой процентиля, характерных для общей популяции среднего возраста, может приводить:

- к ложноотрицательным диагнозам ИМ у женщин,
- к ложноположительным диагнозам у пожилых лиц, особенно у мужчин.

Предел детекции ВЧ тропонинов

Нижний предел определения, или предел детекции (ПД, LOD – limit of detection, англ.) – наименьшее количество аналита в пробе, которое можно определить с необходимой точностью. Считается, что для обеспечения высокой точности ВЧ тестов значение ПД должно быть примерно в 5 раз ниже, чем значение 99-ой процентиля.

Одним из основных критериев ВЧ тестов является то, что они должны измерять концентрации тропонинов выше ПД у $\geq 50\%$ индивидов обоих полов [14].

Коэффициент вариации

Коэффициент вариации (KB) отражает случайный разброс измерений, который проявляется в различии между собой результатов повторных измерений данного аналита в одной и той же пробе. Согласно требованиям Третьего всеобщего определения ИМ, коэффициент вариации на уровне 99-ой процентиля для каждого пола должен быть $\leq 10\%$ [5].

Аналитические критерии ВЧ тропониновых тестов

Согласно международным рекомендациям ВЧ тесты, пригодные для использования в клинической практике должны:

1. измерять концентрации тропонинов у $\geq 50\%$ практически здоровых индивидов обоих полов;
2. иметь четко установленные значения 99-ой процентиля;
3. иметь коэффициент вариации при 99-ой процентилях $\leq 10\%$ [13, 22].

«Современные» тропониновые тесты

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

Тропониновые тесты с $KB > 20\%$ в клинической практике использоваться не должны [22].

5. ВЧ тропониновые тесты разных производителей имеют разные значения 99-ой процентиля и предела детекции. Стандартизация ВЧ тестов невозможна

При ОКС в кровоток выходят не только индивидуальные молекулы cTnI, cTnT и cTnC, но и их комплексы: бинарный - cTnI-cTnC; тройной - cTnI-cTnC-cTnT, а также фрагменты тропонинов, образующиеся при ишемическом стрессе и их фосфорилированные и окисленные производные. Все эти комплексы и формы тропонинов имеют различные антигенные характеристики (из-за различных эпитопов). Для того чтобы определить суммарную концентрацию циркулирующих форм тропонинов ВЧ тесты разных производителей содержат разные комплексы моноклональных антител, связывающихся с разными эпитопами тропонинов.

В целом, ВЧ тесты разных производителей:

- содержат различные комплексы моноклональных антител, связывающихся с разными эпитопами тропонинов и имеют:
- различную чувствительность;
- разные значения 99-ой процентиля;
- разные значения ПД.

Поэтому «сравнение абсолютных концентраций тропонинов, полученных с помощью тестов различных производителей, невозможно» [23, 24].

На рис. 2 приведены значения предела детекции и 99-ой процентиля для некоторых ВЧ тропониновых тестов.

Производитель/система	ВЧ тропонин, нг/л	
	Предел детекции, нг/л	99-я процентиль, нг/л
hs-cTnI		
ABBOTT ARCHITECT	1,2	Ж:16 М:34
BECKMANN ACCESS	2,1	Ж:9 М:11
LSI PATHFAST	1,0	Ж:12 М:17
ORTO-CLINICAL DIAGNOSTICS VITROS	1,0	Ж:16 М:19
SINGULEX ERENNA MTR	0,1	Ж:15 М:27
SIEMENS VESTA	0,8	Ж:33 М:55
hs-cTnT		
ROCHE E601	2,0	Ж:14 М:22

Рис. 2. Значения предела детекции и 99-ой процентиля для мужчин (М) и женщин (Ж) для некоторых ВЧ тропониновых тестов (hs – high sensitive – высокочувствительный, англ.) [14]

6. Ишемическое и неишемическое повышение ВЧ тропонинов

Многочисленные исследования показали, что большая часть пациентов, поступающих с подозрением на ОКС, имеют неишемически повышенные уровни ВЧ тропонинов. При равной степени ишемического и неишемического повышения ВЧ тропонинов риск летальности у пациентов с неишемически повышенными тропонинами почти в два раза выше, чем у пациентов с ишемическими повышенными ВЧ тропонинами (результаты наблюдения в течение трех лет). Полагается, что неишемически повышенные ВЧ тропонины отражают т.н. структурные повреждения миокарда разной этиологии [11, 12].

Таким образом, кроме раннего выявления большего количества пациентов с ИМБСТ, ВЧ тесты выявляют еще большее количество лиц с неишемическими структурными повреждениями миокарда, имеющими риск летальности, в два раза превышающий таковой у лиц с ишемическими повышенными ВЧ тропонинами.

Какими бы ни были причины повышенных высокочувствительных тропонинов – это плохой прогноз и прямое указание на необходимость проведения лечебных мероприятий.

Наиболее частые состояния, связанные с ишемическим (острым) и неишемическим (хроническим) повышением тропонинов представлены на рис. 3.

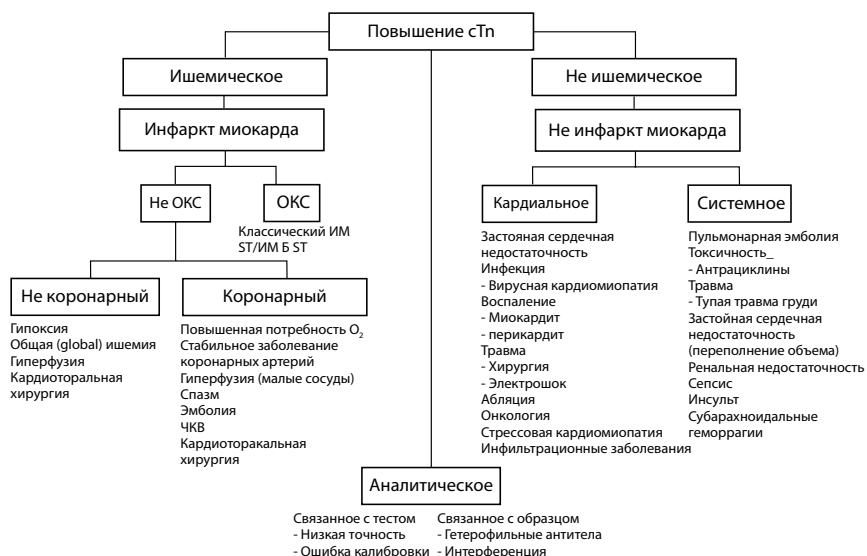


Рис. 3. Основные типы ишемического и неишемического повышения тропонинов [25]

Согласно международным рекомендациям для дискриминации между ишемическим и неишемическим повышением ВЧ тропонинов, следует проводить их серийные измерения [26].

Однократное измерение ВЧ тропонинов не может отличить ишемическое повышение ВЧ тропонина от не ишемического.

7. Алгоритмы серийных измерений: исходные уровни, 99-ая процентиль, значения дельты

Согласно рекомендации Европейского кардиологического общества, опубликованной в 2012 г. [26], первое измерение проводится при поступлении, второе – через 3 ч, и третье, если первые два измерения не дают ясности, еще через 3 ч.

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

Если при поступлении ВЧ тропонин был выше 99-ой процентили, и через 3 ч дельта составляет $> 20\%$ от исходного уровня, то ставится диагноз ИМ. В случае неясной картины измерения повторяют еще через 3 ч, см. рис. 4.



Рис. 4. Алгоритм серийных измерения ВЧ тропонинов [26]

Если повышенный при первом измерении уровень hs-cTn вызван: стабильными заболеваниями коронарных артерий, хронической сердечной недостаточностью, нестабильной

стенокардией и др. неишемическими причинами, то при серийных измерениях уровня ВЧ тропонинов повышаться не должны.

Таким образом, именно определение дельты помогает отличить острое повреждение миокарда от хронического.

Производители различных ВЧ тестов предлагают свои собственные, более быстрые алгоритмы определения дельты.

Так, для одних ВЧ тестов рекомендуются проводить измерения при поступлении (0 ч) и через 1 ч, для других – в 0 ч и через 2 ч, для третьих – в 0 ч и через 3 ч.

Таким образом, алгоритмы серийных измерений различных ВЧ тестов не являются взаимозаменяемыми.

Клиническое значение дельты при позднем поступлении

«Степень полезности применения ВЧ тестов связана со временем, прошедшим от момента возникновения клинических симптомов ишемии, до поступления пациента в ОНК и *первого измерения*. У пациентов с поздним поступлением динамика уровней ВЧ тропонинов может не манифестироваться» [14, 27].

При позднем поступлении 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.

При назначении ВЧ измерений клиницисту следует заранее оценить вероятность повышения ВЧ тропонина исходя из:

- интервала между началом ишемических симптомов и временем поступления пациента,
- наличия у пациента патологий, связанных с неишемическим повышенным тропонином (хроническая сердечная недостаточность, почечная недостаточность и др.) [27].

8. Недетектируемый при поступлении ВЧ тропонин и неишемическая ЭКГ исключают ОИМ

Недетектируемый ВЧ тропонин характеризуется концентрацией ниже ПД для данного ВЧ теста. То, что такая, весьма низкая (если она все же имеется) концентрация тропонина надежно исключает ИМ, показано в недавних исследованиях.

Так, при измерении ВЧ тропонина с помощью теста hscTnT (Roche) было показано, что «недетектируемый при поступлении hscTnT исключает ОИМ с чувствительностью 99,8% и с отрицательным предиктивным значением 99,4%». В целом, согласно данному

исследованию «недетектируемый при поступлении hscTnT имеет очень высокое отрицательное предиктивное значение для исключения ОИМ и идентифицирует пациентов с низким риском неблагоприятных событий» [28].

В другом исследовании при неишемической ЭКГ и измерении ВЧ тропонина (Siemens Tnl Ultra) показано, что недетектируемый ВЧ тропонин исключал ИМ с чувствительностью 98,0%, специфичностью 53,8% и с отрицательным предиктивным значением 99,0%. По мнению авторов, «у пациентов, поступивших позднее 2 ч после начала симптомов ОКС, исходный недетектируемый ВЧ тропонин исключает ИМ со специфичностью 100% и отрицательным предиктивным значением 95%» [29].

Недавно было подтверждено, что недетектируемый при поступлении ВЧ тропонин s-cTnl (Siemens Ultra ADVIA Centaur) исключал ОИМ с чувствительностью 97,1% и отрицательным предиктивным значением 98,8%[30].

9. «Нормальный» уровень ВЧ тропонина при поступлении не исключает ИМ

В специальном большом исследовании при измерении ВЧ тропонинов с помощью тестов hs-cTnT Roche, hs-cTnl Siemens, hs-cTnl Beckman Coulter и hs-cTnl Abbott было показано, что от 6 до 23% всех пациентов с ОИМ, установленным при поступлении, тем не менее, имели нормальные уровни ВЧ тропонинов. Авторы заключили, что «нормальные уровни ВЧ тропонинов при поступлении не должны применяться как единственный параметр для исключения ОИМ» [31].

Таким образом, если при поступлении ВЧ тропонин детектируется, то необходимы дальнейшие серийные измерения.

10. Детектируемый ВЧ тропонин при поступлении: серийные измерения, дельта, скорость диагноза

С целью повышения скорости постановки диагноза производители ВЧ тропониновых тестов разрабатывают и предлагают свои собственные алгоритмы серийных измерений.

Скорость постановки диагноза 2 часа.

Показано, что для диагностики ИМ с помощью hscTnT (99-ая процентиль – 14 нг/л) возможен следующий алгоритм:

Подтверждение ИМ:

- достижение в течение первых 2 ч уровня ≥ 53 нг/л или

- абсолютная дельта за 2 ч ≥ 10 нг/л;
- специфичность – 96%, положительное предиктивное значение – 78%;

Исключение ОИМ:

- максимальный уровень в течение первых 2 ч < 14 нг/л или
- абсолютная дельта < 4 нг/л; чувствительность – 99,5%; отрицательное предиктивное значение – 99,9% [32].

Скорость постановки диагноза 1 час.

ВЧ тропонин (s-cTnI, Siemens), измерения в 0 ч и через 1 ч.

Подтверждение ОИМ:

- в 0 ч hs-cTnI ≥ 166 нг/л или абсолютная дельта ≥ 30 нг/л через 1 ч; положительное предиктивное значение – 76,3%.

Исключение ОИМ:

- 0ч/1ч hs-cTn I < 10 нг/л и абсолютная дельта < 4 нг/л; отрицательное предиктивное значение – 98,6%;

30-дневная смертность в группе с исключенным ОИМ составляла 0,2%, в группе с подтверждением ОИМ – 3,0%. Группа наблюдения - 23% [34].

Опубликованные в 2015 г. новые правила Европейского кардиологического общества для диагностики и терапии ОКСБСТ рекомендуют алгоритмы диагностики ИМБСТ с помощью ВЧ тропонинов в течение 0/1 ч [36].

В целом, при раннем поступлении ВЧ измерения тропонинов позволяют выявлять развитие ИМБСТ на самых ранних стадиях и практически в режиме реального времени оценивать увеличение зоны мионекроза. Это, в свою очередь, делает возможным срочное проведение реваскуляризации, пока ИМ не стал обширным.

На рис 5. представлено сравнение скорости постановки диагноза ИМБСТ с помощью различных тропониновых тестов [4].

В настоящее время усовершенствование ВЧ тест-систем идет весьма быстро. Регулярное поступление информации об инновациях в этой отрасли может быть весьма полезным.

11. ВЧ тропонины повышают количество диагнозов ИМБСТ и снижают количество диагнозов нестабильная стенокардия

В ранних исследованиях при применении конвенциональных тропонинов среди пациентов, поступивших в 2002 – 2003 гг. с признаками ОКС, было выявлено 16% лиц с нестабильной стенокардией, 55% с ИМБСТ и 29% лиц с ИМСТ [37].

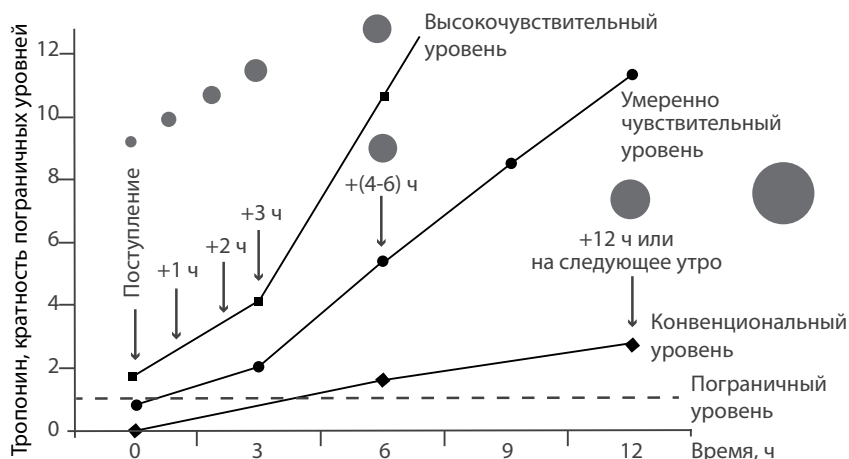


Рис. 5. Динамика повышения тропонина при применении различных тестов. Конвенциональные (не ВЧ) тесты - низкая чувствительность, часто качественные или полуколичественные. Стрелками указан момент постановки диагноза. Площадь круга - условный размер зоны мионекроза [4]

В недавнем исследовании при измерении ВЧ тропонина hscTnI Architect STAT Troponin-I assay (Abbott Diagnostics), оказалось, что нестабильную стенокардию имели только 7% лиц, ИМБСТ – 67%, а ИМСТ – 26%. Авторы заключили, что «внедрение третьего всеобщего определения ИМ и ВЧ тропонина снизило долю диагнозов нестабильная стенокардия за счет повышения доли диагнозов ИМБСТ»[38].

Анализ регистров 48594 пациентов, поступивших с признаками ОКС, также показал, что «измерение hscTnI привело к значительному улучшению точности ранней диагностики ОКС за счет реклассификации одной трети диагнозов нестабильная стенокардия в диагнозы ИМ» [39].

12. ВЧ тропонины повышают количество диагнозов ИМ типа 2

В специальном исследовании при измерении тропонина cTnI и ВЧ тропонина hscTnI было показано, что «при снижении пограничного уровня тропониновых тестов с 200 нг/л до 50 нг/л на один диагноз ИМ1 приходится три новых диагноза ИМ2» [40].

В другом исследовании при измерении hscTnI было выявлено, что ИМ1 имели 31% пациентов, а ИМ2 – 69%. Существенно, что у пациентов с ИМ2 был более плохой прогноз [19].

13. ВЧ тропонин при поступлении – показатель риска неблагоприятных исходов

Действительно, в проспективных исследованиях показано, что риски неблагоприятных исходов начинают возрастать с повышением ВЧ тропонинов уже в «нормальном» диапазоне, до уровня 99-ой процентиля. Статистика показала, что с возрастанием уровней ВЧ тропонина было связано ступенчатое повышение:

- тяжести коронарных стенозов,
- систолической дисфункции левого желудочка и
- смерти в течение периода наблюдения (4 года).

При этом смертность начинала возрастать при уровнях ВЧ тропонина, составлявших 12 - 14 нг/л [13].

В общем, интерпретацию ВЧ измерений тропонинов в терминах «норма» и «низкий риск» следует проводить только с учетом клинического состояния пациента. «Низкие или недетектируемые ВЧ тропонины при поступлении могут применяться для принятия решения об исключении ИМ, однако если при этом отсутствует соответствующая клиническая информация, будет благоразумным провести следующее измерение» [41].

14. ВЧ тропонины при поступлении в ОРИТ по некардиальным причинам

В специальном исследовании наблюдались пациенты, поступившие в общее отделение неотложной терапии (лица с кардиологическими патологиями из исследования исключались). После измерений hs-cTnT у пациентов с различными острыми некардиальными патологиями была выявлена положительная связь между:

- повышением ВЧ тропонина,
- длительностью последующего пребывания в ОРИТ,
- риском внутригоспитальной смертности.

Авторы полагают, что «повышенный тропонин имеет прогностическое значение для пациентов с острыми заболеваниями; уровень риска, выявляемый с помощью измерения ВЧ тропонинов, оправдывает включение такой информации в алгоритмы оценки внутригоспитальной смертности» [42].

В специальном проспективном наблюдении пациентов, поступивших с ишемическим инсультом (ИИ) было установлено, что:

- у 60% пациентов, поступивших с ИИ, ВЧ тропонин выявляет повреждение миокарда;
- при этом даже умеренно повышенный hscTnT связан с неблагоприятными исходами,
- при ИИ динамическое повышение hscTnT повышает риск внутригоспитальной смерти [43].

Предложен алгоритм измерений ВЧ тропонинов при поступлении с острым ИИ [44].

15. Перспективы внедрения ВЧ тропонинов в практику неотложной кардиологии

В апреле 2013 г. в Журнале американского колледжа кардиологии была опубликована статья: «Подготавливая Соединенные Штаты к высокочувствительному измерению кардиального тропонина». Авторы утверждают, что широкое внедрение в рутинную практику ВЧ тропонинов «неизбежно и является только вопросом времени». Подчеркивается, что «hscTn тесты позволяют подтвердить или исключить ИМ в течение 1-2 ч после поступления пациента, что должно:

- сильно сократить время от «двери до баллона»;
- снизить длительность пребывания пациентов в ОНТ;
- уменьшить связанные с этим затраты».

Однако с таким широким внедрением ВЧ тропонинов связаны серьезные проблемы. Авторы отмечают, что «в рамках нормальных рабочих условий отделений неотложной терапии такая скорость измерений не гарантирует того, что врач будет иметь возможность немедленно их получить и сразу их интерпретировать». Более того, для внедрения в практику hscTn тестов «будет необходима значительная перестройка» работы отделений, в которые поступают пациенты с подозрением на ИМ» [45].

Резолюция II Российского конгресса лабораторной медицины (Москва, 12-14 октября 2016 г.) рекомендует «внедрение в алгоритм диагностики и мониторинга острого коронарного синдрома количественное определение высокочувствительного тропонина (hsTn) для всех медицинских клиник, работающих в режиме 7 дней/24 часа, и имеющих возможность проводить реваскуляризацию коронарных сосудов, с учётом того, что замена во всех лабораториях страны полуколичественного определения тропонина на количественное определение

hsTnI/T нецелесообразна ни клинически, ни экономически, ни методически. Внедрение теста должно происходить эволюционным путем по запросу лечащих врачей. При внедрении hsTnI задачей лаборатории является обеспечение информационного сопровождения и соблюдения требований пре- и постаналитического этапа выполнения исследования» [33].

16. Внедрение ВЧ тропонинов может уменьшить количество других кардиомаркеров, измеряемых в ОНК

Специальное исследование показало, что применение ВЧ тропониновых тестов в ОНК позволяет исключить креатинкиназу MB из набора рутинно измеряемых кардиомаркеров без неблагоприятных последствий для пациентов [46].

Авторы мета-анализа пишут: «Мы рекомендуем для диагностики ИМБСТ серийные измерения ВЧ тропонинов без применения дополнительных маркеров, основанных на использовании значения 99-ой перцентили в качестве пограничного уровня» [10].

17. Недетектируемый при поступлении ВЧ тропонин и не ишемическая ЭКГ позволяют выписывать из ОНК 30 - 60% пациентов

В специальном исследовании было показано, что у лиц с неишемической ЭКГ и недетектируемым hs-cTnT, отрицательное предиктивное значение для исключения ИМ в течение 30 дней составляло 99,8%, а для смертности – 100%. Авторы полагают, что «все пациенты с сердечной болью, без признаков ишемии на ЭКГ и с исходным недетектируемым hs-cTnT имеют в течение 30 дней минимальный риск ИМ или смерти и могут быть безопасно выписаны непосредственно из ОНК» [47].

В другом исследовании было показано, что у лиц, поступивших с неишемической ЭКГ, чувствительность недетектируемого hs-cTnT для исключения ИМ составляла 100%. По мнению авторов, «при одновременной оценке риска по шкале Goldman risk score, недетектируемый hs-cTnT позволяет раннюю выписку из ОНК 40% пациентов с подозреваемым ОКС; при этом отрицательное предиктивное значение составляет > 99,5%» [48].

В специальном исследовании было установлено, что «для пациентов с подозреваемым ОКС и с недетектируемым при поступлении hscTnT действительно позволительна безопасная выписка без последующих инцидентов ИМ и смерти в течение 90 дней» [49].

В следующем исследовании также было показано, что при поступлении недетектируемые уровни hsTnT исключали

ОКСБСТ с отрицательным предиктивным значением 94% и чувствительностью 0,90. Авторы считают, что «при поступлении однократное измерение hsTnT, демонстрирующее недектируемый уровень, является безопасной и экономящей время стратегией для исключения ОКС БСТ. Недетектируемый hscTnT связан с отличным прогнозом, ни один из пациентов с недектируемым hscTnT не имел ИМБСТ. В сочетании с ЭКГ и клинической оценкой пациента эта стратегия может позволить амбулаторную терапию почти одной трети пациентов, поступающих в ОНК» [50].

Весьма показательно недавнее исследование, в котором было установлено, что у лиц с недектируемым hscTnI отрицательное предиктивное значение для первичных неблагоприятных исходов составляло 99,6%. Авторы заключили: «низкий плазменный тропонин выявляет две трети пациентов с очень низким риском кардиальных событий, которые могут быть выписаны из госпиталя. Внедрение этого подхода может существенно снизить поступления в госпиталь и принести большие выгоды как пациентам, так и поставщикам услуг здравоохранению» [51].

18. ВЧ тропонины повышают эффективность и экономичность работы ОНК

В большом ретроспективном исследовании пациентов, поступивших в ОНК с 23.04.2010 г. по 22.04.2012 г. проводилось измерение cTnI, а с 23.04. 2012 г. по 23.04. 2013 г. – измерение hs-cTnI.

Показано, что длительность пребывания в ОНК при измерении hscTnI сократилась на 11,5% (3,85 ч против 4,35 ч при измерении cTnI).

При этом проведение ангиографии повысилось до 53,4% против 45,2% при измерении cTnI. Частота назначений на ЧКВ или на АКШ достоверно не повысилась, также достоверно не изменилась внутригоспитальная смертность.

Авторы полагают, что «внедрение hscTn-I тестов связано с более быстрым диагнозом, со снижением времени, проведенном в ОНК, и со снижением частоты перевода пациентов в госпиталь. При этом большая доля пациентов назначалась на коронаграфию, а частота назначений на ЧКВ и АКШ и внутригоспитальная смертность остались без изменений»[52].

В другом исследовании наблюдали пациентов, поступивших в ОНК в феврале 2009 г., у которых измерялся cTnT, и в феврале 2013 г., у которых измерялся hscTnT. Показано, что при измерении hscTnT сократились:

- время пребывания в ОНК (медиана) – с 455 мин до 286 мин;

- время постановки окончательного диагноза ОКС – с 471 мин до 280 мин,
- длительность аритмии – с 453 мин до 248 мин,
- длительность некардиального болевого синдрома – с 511 мин до 323 мин [53].

Анализ регистров пациентов, поступивших в течение 1 года до внедрения ВЧ тропонинов и в течение 1 года после их внедрения показал, что ВЧ тропонины:

повысили вероятность назначений (отношение шансов, ОШ):

- эхокардиографии – с 2,45 (до внедрения ВЧ тропонинов) до 2,92 (после внедрения ВЧ тропонинов);
- ангиографии – с 1,81 до 2,10 соответственно;
- ЧКВ/АКШ – с 0,82 до 1,12 соответственно;
- назначений при выписке из ОНК ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента – с 1,27 до 1,55 соответственно

и снизили вероятность назначений (отношение шансов, ОШ):

- гепарина или фондапаринукса – с 3,43 до 3,09;
- назначения при выписке из ОНК:
- тромболитиков – с 1,27 до 1,02 соответственно;
- статинов – с 0,91 до 0,85 соответственно.

Сделан вывод: «указаний на то, что ВЧ тропонины приведут к неоправданному повышению интенсивности диагностики и терапии, проводимых в ОНК, нет» [54].

19. Рекомендации по интерпретации результатов высокочувствительных измерений кардиальных тропонинов

Серийные измерения ВЧ Тн и их интерпретация проводятся согласно алгоритмам, рекомендуемым производителями конкретных ВЧ Тн тестов. Интерпретация ВЧ Тн измерений должна учитывать:

- исходную концентрацию Тн в случаях, когда она:
 - ниже предела детекции, т.е. такая низкая, что не промеряется;
 - выше предела детекции, но ниже 99-ой процентиля;
 - выше 99-ой процентиля;
- наличие или отсутствие динамики повышения; наличие или отсутствие признаков ишемии.

Текущие общие рекомендации по интерпретации ВЧ Тн тестов таковы [55]:

1. При поступлении – признаки ишемии, динамика повышения в течение нескольких часов: уровни ВЧ Тн выше 99-й процентиля. Диагноз – ИМБСТ.

2. При поступлении ВЧ Тн *ниже* предела детекции – низкий риск ОИМ. Такие пациенты могут быть кандидатами на выписку из ОНК. Необходимы дополнительно: анализ ЭКГ, определение риска согласно шкалам HEART, GRACE, TIMI; анализ симптомов некардиальной этиологии. В этой категории могут быть пациенты с нестабильной стенокардией.

3. При поступлении ВЧ Тн *выше* предела детекции, но *ниже* 99-й процентиля – высокий риск развития ИМ, повышенный риск неблагоприятных исходов, связанный с повышенными уровнями ВЧ Тн. *Нужны серийные измерения.* Учитывать наличие: ренальной дисфункции, фибрилляции предсердий, кардиальной декомпенсации, пожилой возраст, коморбидности, позднее или раннее поступление, анализ ЭКГ; оценить целесообразность проведения имаджинга, эхокардиографии. Такие пациенты не обязательно имеют ИМ, скорее – стабильное миокардиальное повреждение. Общая смертность высокая и более связана с коморбидностями, чем с ССЗ.

4. При поступлении ВЧ Тн *выше* 99-й процентиля, но нет динамики повышения. Оценить, ранее или позднее поступление? При очень раннем – было недостаточно времени для манифестации динамики. При позднем – уровни ВЧ Тн выходят на плато (у 10-26% поздно поступивших нет дельты – разницы между соседними измерениями). Рекомендуются имаджинг, ангиография и др. У тех пациентов, у которых исключены очень раннее или позднее поступление: установить наличие других причин выхода ВЧ Тн в кровотоки (сердечная недостаточность, ренальная дисфункция, легочная эмболия, аритмия, дефибрилляторный шок, контузия, миокардиты, кардиотоксичные агенты). Такие пациенты не обязательно имеют ИМ, скорее – стабильное миокардиальное повреждение. Общая смертность высокая и более связана с коморбидностями, чем с ССЗ.

5. При поступлении ВЧ Тн *выше* 99-й процентиля, *с динамикой повышения*, но без разрыва/эрозии/растрескивания бляшки. Диагноз – ИМ 2 типа. Нарушение баланса поступления/потребления кислорода вне зависимости от наличия/отсутствия обструктивных коронарных повреждений. Для дифференциальной диагностики пациентов с эрозией бляшки, развитием тромба и микроэмболизацией необходима информация о коронарной анатомии. Для этого рекомендуется инвазивный имаджинг (оптическая когерентная томография). Дифференциация ИМ 2 от ИМ 1 важна, так как ИМ 2 связан с более высокой смертностью и более неблагоприятным прогнозом, чем ИМ 1 [55].

Высокая диагностическая эффективность ВЧ тропонинов, продемонстрированная в многочисленных исследованиях, привела к тому, что в 2017 г. были опубликованы российские «Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с ОКС без подъема сегмента ST электрокардиограммы», также предусматривающие ВЧ измерения тропонинов [35].

20. Заключение

Многочисленные исследования показали, что применение ВЧ тропониновых тестов значительно повышает эффективность отделений неотложной кардиологии, поскольку:

- ВЧ тропонины позволяют в течение 1-2 часов после поступления с признаками ОКС и с недиагностической картиной ЭКГ с высокой надежностью подтвердить или исключить диагноз ИМ, особенно ИМБСТ.

При этом ВЧ тропониновые тесты:

- значительно повышают количество диагнозов ИМБСТ;
- снижают количество диагнозов нестабильная стенокардия;
- повышают количество диагнозов ИМ2;
- оценивают при поступлении риск острых коронарных событий;
- и позволяют выписывать из ОНК значительное количество лиц, имеющих низкий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов;
- значительно повышают эффективность работы отделений неотложной кардиологии [см. недавние обзоры 56-58].

21. Рекомендации для клиницистов и врачей-лаборантов

1. Когда назначать ВЧ измерение тропонина.

1. Наивысший приоритет – для диагностики ИМ при симптомах, указывающих на ишемию и при недиагностической ЭКГ.
2. При поступлении с признаками острой сердечной недостаточности (ОСН) для быстрого подтверждения или исключения ИМ типа I (при ОСН тропонин > 99-ой перцентили связан с высокой вероятностью неблагоприятного исхода, более высокие концентрации ВЧ тропонина связаны с более высокими неблагоприятными исходами) [25].

Когда назначение ВЧ измерения оправдано.

- а) Целесообразность измерения ВЧ тропонинов должна быть рассмотрена для пациентов без загрудинной боли при подозрении на ОКС и при наличии одного из следующих симптомов:

- внезапно возникшая изолированная одышка,
 - профузное потоотделение,
 - перебои в работе сердца,
 - тошнота/рвота,
 - резкая слабость,
 - острая спутанность сознания,
 - синкопе.
- б) При наличии симптомов, указанных в п. а, измерение ВЧ тропонинов *назначается в следующих условиях:*
- предшествовавший инсульт,
 - предшествовавшая сердечная недостаточность,
 - сахарный диабет,
 - возраст старше 75 лет,
 - женский пол [1].

2. Лаборатория и клиницисты должны иметь четкую информацию об аналитических характеристиках используемого ВЧ тропонинового теста, включающую значения:

- уровня 99-ой процентиля для мужчин и для женщин,
- предела детекции,
- коэффициента вариации для каждого из указанных уровней.

3. Лаборатория должны предоставлять результаты измерений в нг/л.

4. Желательно применять наиболее быстрый алгоритм серийных измерений ВЧ тропонинов, доступный для используемого теста. Алгоритмы измерений ВЧ тропонинов предоставляются производителями тестов и могут совершенствоваться.

5. Клиницист, назначающий и интерпретирующий ВЧ измерения, должен быть проинформирован об алгоритме определения дельты у используемого теста. Алгоритмы измерений дельты, рекомендуемые для ВЧ тестов разных производителей, не взаимозаменяемы.

6. В сомнительных случаях необходимы дальнейшие дополнительные серийные измерения. Для некоторых пациентов могут быть необходимы дополнительные клинические исследования для того, чтобы изменить или смягчить результаты вычисления дельты.

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

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

9. Лаборатории должны использовать внутренний контроль качества на уровне 99-ой процентиля или вблизи этого уровня.

22. Приложение

Высококчувствительное измерение тропонина I PATHFAST

Автоматический иммунохемилюминесцентный экспресс – анализатор PATHFAST (LSI Medience Corporation, Япония)



Предназначен для быстрого количественного определения критически важных биомаркеров у пациентов, поступающих и находящихся в отделениях неотложной терапии.

hsTnI - высокочувствительный тропонин,

hs CRP - высокочувствительный CRP,

NTproBNP,

ККМБ,

Миоглобин,

Д-димер,

Пресепсин,

ХГЧ (для диагностики возможной беременности).

Образцы: цельная кровь, плазма, время измерения – 15 мин.

6 параллельных каналов, единый протокол анализа - одновременный анализ до 6 образцов и до 6 тестов в произвольном сочетании.

Подробная информация: на www.diakonlab.ru в разделе:
http://www.diakonlab.ru/market/hemilyuminescentnye_metodv/pathfast/

Информация для заказа:

Кат. №	Продукция	Фасовка
300929	Анализатор иммунохемилюминесцент- ный PATHFAST	Прибор в комплектации
Расходные материалы		
300936	Наконечники одноразовые PATHFAST	5 x 42 шт.
300950	Контейнеры для использованных наконечников PATHFAST	10 шт.
Тест-системы и контрольные материалы		
PF1011-K	Тест-система для определения высокочувствительного Тропонина I PATHFAST (PATHFAST cTnI)	60 т., калибраторы/ наб.
PF1061-K	Тест-система для определения NTproBNP PATHFAST (PATHFAST NTproBNP)	60 т., калибраторы/ наб.
PF1031-K	Тест-система для определения Креатинкиназы MB PATHFAST (PATHFAST CK-MB)	60 т., калибраторы/ наб.
PF1021-K	Тест-система для определения Миоглобина PATHFAST (PATHFAST Myo)	60 т., калибраторы/ наб.
PF1071-K	Тест-система для определения высокочувствительного СРБ PATHFAST (PATHFAST hsCRP)	60 т., калибраторы/ наб.
PF1051-K	Тест-система для определения Д-димера PATHFAST (PATHFAST D-Dimer)	60 т., калибраторы/ наб.
PF1091-K	Тест-система для определения ХГЧ PATHFAST (PATHFAST HCG)	60 т., калибраторы/ наб.
PF0091C	ХГЧ контроль PATHFAST (PATHFAST HCG Control)	2 ур. x 2 фл.
PF1201-K	Тест-система для определения Пресепсина PATHFAST (PATHFAST Presepsin)	60 т., калибраторы/ наб.
PF0201C	Пресепсин контроль PATHFAST (PATHFAST Presepsin Control)	2 ур. x 2 фл.

23. Литература

1. Casagrande I, Cavazza M, Clerico A. et al. Proposal for the use in emergency departments of cardiac troponins measured with the latest generation methods in patients with suspected acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation. *Clin Chem Lab Med.* 2013; 51(9):1727-37.
2. Mair J. High-sensitivity cardiac troponins in everyday clinical practice *World J Cardiol.* 2014; 6(4): 175-182.
3. Melki D, Lugnegård J, Alfredsson J et al. Implications of Introducing High-Sensitivity Cardiac Troponin T Into Clinical Practice. Data From the SWEDEHEART Registry. *JACC* , 2015,65(16),1655– 64.
4. Ferraro S, Panteghini M. Laboratory medicine as the science that underpins medicine: the "high-sensitivity" troponin paradigm. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(5):653-64.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation.* 2012;126(16):2020-35. <http://circ.ahajournals.org/content/126/16/2020.full.pdf>
6. Sethi A., Bajaj A, Malhotra G et al. Diagnostic accuracy of sensitive or high-sensitive troponin on presentation for myocardial infarction: a meta-analysis and systematic review. *Vasc Health Risk Manag.* 2014; 10:435-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4115590/pdf/vhrm-10-435.pdf>
7. Li WJ, Chen XM, Nie XY, et al. Early diagnostic and prognostic utility of high-sensitive troponin assays in acute myocardial infarction: a meta - analysis. *Intern Med J.* 2015; 45(7):748-56.
8. Lipinski MJ, Baker NC, Escárcega RO, et al. Comparison of conventional and high-sensitivity troponin in patients with chest pain: a collaborative meta-analysis. *Am Heart J.* 2015; 169(1):6-16.
9. Zhelev Z, Hyde C, Youngman E et al. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015. Jan 20; 350:h15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4300724/pdf/bmj.h15.pdf>
10. Layfield C, Rose J, Alford A, et al. Effectiveness of practices for improving the diagnostic accuracy of Non ST Elevation Myocardial Infarction in the Emergency Department: A Laboratory Medicine Best Practices™ systematic review. *Clin Biochem.* 2015; 48(4-5):204-12.
11. Mueller M, Vafaie M, Biener M, Cardiac troponin T. *Circ J.* 2013; 77(7):1653-61.
12. Вельков В.В. Ишемическое и неишемическое повышение высокочувствительных тропонинов: интерпретация, оценка рисков, терапия. «Клинико-лабораторный консилиум». Научно-практический журнал, 2013, 2-3 (46), 20-38. <http://diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/Mag2-3%2846%292013%28Crop-2%29.pdf>
13. Apple FS, Jaffe AS, Collinson P, et al. on behalf of the IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Biochem.* 2015; 48:201–23.

14. Implementing high-sensitivity cardiac troponin assays in practice. IFCC Task Force on Clinical application of cardiac biomarkers. 2014.
http://www.ifcc.org/media/259732/201405_TF_CB_IFCC_Implementing%20hs_pocket%20format.pdf
15. Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(14):1441-8.
16. Omland T, de Lemos JA, Holmen OL et al. Impact of sex on the prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin I in the general population: the HUNT study. *Clin Chem.* 2015 Apr; 61(4):646-56.
17. Shah A, Griffiths M, Lee KK, et al. High-sensitivity cardiac troponin and the under diagnosis of myocardial infarction in women. *Brit Med J* 2015; 350:7873–80.
18. Slagman A, Searle J, Vollert JO et al. Sex differences of troponin test performance in chest pain patients. *Int J Cardiol.* 2015; 187:246-251.
19. Sandoval Y, Smith SW, Schulz KM et al. Diagnosis of type 1 and type 2 myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin I assay with sex-specific 99th percentiles based on the third universal definition of myocardial infarction classification system. *Clin Chem.* 2015; 61(4):657-63.
20. Collinson P.O., Heung Y.M., Gaze D et al. Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays. *Clin. Chem.* 2012; 58: 219–225.
21. Normann J, Mueller M, Biener M et al. Effect of older age on diagnostic and prognostic performance of high-sensitivity troponin T in patients presenting to an emergency department. *Am Heart J.* 2012; 164(5):698-705.
22. Apple FS, Collinson PO; IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem.* 2011; 58:54-61.
23. Apple FS. Standardization of cardiac troponin I assays will not occur in my lifetime. *Clinical Chemistry*, 2012, 58:1 169–171.
24. Вельков В.В. Высококчувствительное измерение кардиальных тропонинов: тест, который спасает жизни. Клинико-лабораторный консилиум, Научно-практический журнал. 2012, № 1 (41), 47-52.
25. 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;60(23):2427-63.
26. 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.
27. 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>
28. Body R, Carley S, McDowell G et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(13):1332-9.
29. Kelly AM, Klim S. Does undetectable troponin I at presentation using a contemporary sensitive assay rule out myocardial infarction? A cohort study. *Emerg Med J.* 2015; 32(10):760-9.

30. Body R, Burrows G, Carley S, et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a sensitive troponin I assay. *Ann Clin Biochem.* 2015; 52(Pt 5):543-9.
31. Hoeller R, Rubini Giménez M et al. Normal presenting levels of high-sensitivity troponin and myocardial infarction. *Heart.* 2013;99(21):1567-72.
32. Reichlin T, Cullen L, Parsonage WA et al. Two-hour algorithm for triage toward rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Am J Med.* 2015;128(4):369-79.
33. Schreiber DH, Agbo C, Wu AH. Short-term (90 min) diagnostic performance for acute non-ST segment elevation myocardial infarction and 30-day prognostic evaluation of a novel third-generation high sensitivity troponin I assay. *Clin Biochem.* 2012;45(16-17):1295-301.
34. Druey S, Wildi K, Twerenbold R et al. Early rule-out and rule-in of myocardial infarction using sensitive cardiac Troponin I. *Int J Cardiol.* 2015;195:163-70.
35. Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K, et al. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *CMAJ.* 2015;187(8), E243-52.
36. 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.* 2015 Aug 29.
37. Nikus KC, Eskola MJ, Virtanen VK, et al. Mortality of patients with acute coronary syndromes still remains high: a follow-up study of 1188 consecutive patients admitted to a university hospital. *Ann Med* 2007; 39:63-71.
38. D'Souza M, Sarkisian L, Saaby L et al. The diagnosis of unstable angina pectoris has declined markedly with the advent of more sensitive troponin assays. *Am J Med.* 2015; 128(8):852-60.
39. Januzzi JL, Sharma U, Zakrofsky P, et al. Sensitive troponin assays in patients with suspected acute coronary syndrome: Results from the multicenter rule out myocardial infarction using computer assisted tomography II trial. *Am Heart J.* 2015;169(4):572-8.
40. Shah AS, McAllister DA, Mills R et al. Sensitive troponin assay and the classification of myocardial infarction. *Am J Med.* 2015; 128(5):493-501.
41. McKeeman GC, Auld PW. A national survey of troponin testing and recommendations for improved practice. *Ann Clin Biochem.* 2015;52(Pt5):527-42.
42. Courtney D, Conway R, Kavanagh et al., High-sensitivity troponin as an outcome predictor in acute medical admissions. *Postgrad Med J.* 2014; 90(1064):311.
43. Scheitz JF, Mochmann HC, Erdur H, et al. Prognostic relevance of cardiac troponin T levels and their dynamic changes measured with a high-sensitivity assay in acute ischaemic stroke: Analyses from the TRELAS cohort . *Int J Cardiol* 2014, 177,886–93.
44. 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(4):1132-40.
45. Korley FK, Jaffe AS. Preparing the United States for High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(17):1753-8.

46. Le RD, Kosowsky JM, Landman AB et al. Clinical and financial impact of removing creatine kinase-MB from the routine testing menu in the emergency setting. *Am J Emerg Med*. 2015; 33(1):72-5.
47. Bandstein N, Ljung R, Johansson M, et al. Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. *JACC*, 2014;63, 2569–78.
48. Carlton EW, Cullen L, Than M, et al. A novel diagnostic protocol to identify patients suitable for discharge after a single high-sensitivity troponin. *Heart*. 2015;101(13):1041-6.
49. Vafaie M, Slagman A, Möckel M et al. Prognostic value of undetectable hs troponin T in suspected acute coronary syndrome. *Am J Med*. 2015 Oct 30.
50. Thelin J, Melander O, Öhlin B. Early rule-out of acute coronary syndrome using undetectable levels of high sensitivity troponin T. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015; 4(5):403-12.
51. Shah AS, Anand A, Sandoval Y, et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet*. 2015 Oct 7.
52. Yip TP, Pascoe HM, Lane SE. Impact of high-sensitivity cardiac troponin I assays on patients presenting to an emergency department with suspected acute coronary syndrome. *Med J Aust*. 2014; 201(3):158-61.
53. Early A R, Cooke R, Nguyen M et al. Implementation of a high sensitivity troponin assay reduces time spent in the emergency department by patients with a possible acute coronary syndrome. *Heart, Lung and Circulation* .2014; 12 23:e22.
54. Eggers KM. Consequences of the implementation of a high-sensitivity cardiac troponin assay at Swedish coronary care units. Presented at: European Society of Cardiology Congress; September 1, 2015; London, England. <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=130423>
55. Katus H, Ziegler A, Ekin O, Giannitsis E et al. Early diagnosis of acute coronary syndrome *Eur Heart J*. 2017 Nov 1;38(41):3049-3055.
56. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Clinical Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients With Suspected Myocardial Infarction *J Am Coll Cardiol* 2017;70:996–1012).
57. Sandoval Y, Smith SW, Sexter A et al. Type 1 and 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury: Clinical Transition to High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *Am J Med*. 2017, 130(12):1431-143.
58. Andruchow JE, Kavsak PA, McRae AD. Contemporary Emergency Department Management of Patients with Chest Pain: A Concise Review and Guide for the High-Sensitivity Troponin Era *Can J Cardiol*. 2018;34(2):98-108.

Научные обзоры и практические рекомендации, касающиеся современных методов лабораторной диагностики, а также новости мировой лабораторной медицины можно найти на сайтах
www.diakonlab.ru в разделе "Наука" и www.presepsintest.ru

БОЛЬШИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

для решения сложных проблем



КРС - КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: КОМПЛЕКСНАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Маркеры острого КРС

- Высокочувствительный Тропонин I • NT-proBNP • ККМБ • Миоглобин
- Цистатин С • Креатинин

Маркеры хронического КРС

- Высокочувствительный СРБ • ЛПНП • ЛПВП • ЛП(а) • Аполипопротеины В и А
- Гомоцистеин • Цистатин С • Микроальбумин • Креатинин

КРАС - КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Анемия почечной болезни нарушает эритропоэз и ведет к сердечной недостаточности

Маркеры КРАС

- Ферритин • Трансферрин • NT-proBNP • hsCRP • ЛПНП • ЛПВП • ЛП(а)
- АпоВ • АпоА • Цистатин С • Микроальбумин • Креатинин



△ Все пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями и острыми коронарным синдромом должны тестироваться на хроническую и острую почечную недостаточность.

△ Все пациенты с хронической и острой почечной недостаточностью должны тестироваться на сердечно-сосудистые заболевания и острый коронарный синдром.

Clima MC-15
ДИАКОН-ДС, Россия

СДЕЛАНО
В РОССИИ



CA-800
Furuno Electric Co., Япония



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



КоаТест-4
НПЦ Астра, Россия

СДЕЛАНО
В РОССИИ



CoaLab 1000
Labor BioMedical Technologies (LABiTec),
Германия



Quintus
Boule Medical A.B., Швеция



i-Smart 30 PRO
I-SENS, Южная Корея



Pathfast
LSI Medience Corporation, Япония



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



Реагенты биохимические
ДиаС и ДДС
ДИАКОН-ДС, Россия

СДЕЛАНО
В РОССИИ



Реагенты
коагулологические ДДС
ДИАКОН-ДС, Россия

СДЕЛАНО
В РОССИИ



Реагенты гематологические
LABEX
ДИАКОН-ДС, Россия

СДЕЛАНО
В РОССИИ



АО «ДИАКОН» 142290, Московская область,
г. Пушкино, ул. Грузовая, 1-а
Тел.: (495) 980-63-39

Телефон горячей линии: 8-800-2006-339
E-mail: sale@diakonlab.ru
www.diakonlab.ru, www.presepsintest.ru