



АКСПЕКТЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

А.А. Мельник, к.б.н.

Тропоины как маркеры повреждения кардиомиоцитов: «отрицательных» тропонинов больше нет

История определения кардиомаркеров насчитывает 60 лет. В течение этого периода представление о роли тех или иных биологических соединений, с помощью которых возможно диагностировать повреждение кардиомиоцитов, существенно изменилось.

Все началось с того, что в 1954 г. в журнале Science впервые была опубликована статья об активности в сыворотке аспаратаминотрансферазы (АСТ) при трансмуральном инфаркте миокарда (ИМ). Дальнейшее изучение роли ферментов в данном процессе привело к тому, что в 1960 г. в лабораториях начали применять такие тесты, как определение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и креатинфосфокиназы (КФК), а в 1965 г. — изоферментов КФК. В середине 1970-х гг. в лабораторную практику были внедрены методы электрофореза и радиоиммунного анализа для измерения фракций КФК и ЛДГ. В это же время появился еще один маркер повреждения кардиомиоцитов — миоглобин.

Вместе с тем все перечисленные маркеры обладали рядом недостатков, поэтому необходимо было найти более специфичный. Результатом научных исследований стало появление в клинической практике новых маркеров — тропонина Т в 1989 г. и тропонина I в 1992 г. Парадокс заключался в том, что в указанное время не существовало тестов, чувствительность которых позволяла бы точно и надежно определять уровень тропонинов в нормальной популяции и устанавливать концентрации, характерные для 99-го перцентилля (то есть у 99 из 100 представителей здоровой популяции результат теста будет отрицательным, и только в 1 случае может иметь место ложноположительный результат). Тем не менее активно началось измерение уровней тропонинов.

Тесты на тропонин были разработаны для того, чтобы избавиться от ложноположительных результатов, которые дает тест на фракцию МВ КФК (КФК-МВ). Первый тест для определения циркулирующих сТnT имел нижний предел 0,5 нг/мл, при этом для дифференциации между ИМ и нестабильной стенокардией использовались уровни в диапазоне 0,5-1,0 нг/мл. Однако неожиданно обнаружилось, что многие (от 12 до 39%) «КФК-МВ-отрицательные» пациенты одновременно являются «тропонин-положительными». Проблема была решена с помощью метаанализа, который четко показал, что пациенты с положительными тестами на тропонины имеют высокий риск неблагоприятных кардиальных событий независимо от результатов тестов КФК-МВ.

За период с 1995 по 2007 год диапазон определения тропонинов увеличился в 100 раз — с 0,5 до 0,006 нг/мл. Появились высокочувствительные (hs — high sensitive) тесты, способные определять очень низкие — от 0,001 до 0,020 нг/мл —

концентрации тропонинов, находящиеся ниже значений, соответствующих 99-му перцентиллю здоровой популяции. В итоге кардиальные тропонины обнаруживаются почти у 100% здоровых лиц. Чувствительность и специфичность коммерческих диагностических наборов предполагают, что нормальный уровень анализа не превышает 99-го перцентилля.

Тесты на высокочувствительные тропонины по сравнению с обычными тропониновыми тестами имеют два принципиальных преимущества: обнаруживают тропонины у здоровых лиц; позволяют точно определить норму.

Проведенные специальные исследования установили, что у здоровых лиц уровни hs Tn зависят также от пола и возраста (табл.).

В результате замены КФК-МВ на обычные тропонины количество диагностируемых ИМ увеличилось на 25%, использование высокочувствительных тропонинов повысило данный показатель еще почти на 50%.

В общей популяции у лиц без сердечной недостаточности, сахарного диабета, хронической болезни почек или гипертрофии левого желудочка повышение сТn встречается редко. Это указывает на то, что верхний нормальный предел иммунологического определения

тропонинов должен быть <0,01 нг/мл. Даже минимально повышенный сТnT может свидетельствовать о субклиническом повреждении сердца и иметь важное клиническое значение.

Кардиальный тропонин — это комплексный анализ, имеющий различные эпитопы. Различные антитела в составе тест-системы по-разному взаимодействуют с различными эпитопами и в значительной мере определяют аналитическую чувствительность и специфичность метода. Всегда необходимо иметь в виду, что различные тесты на кардиальные тропонины, в т. ч. на высокочувствительные, в действительности имеют различную чувствительность. В частности, они существенно различаются по способности точно измерять низкие уровни тропонина в здоровой популяции. В отличие от нормы для таких анализов, как общий белок, креатинин, щелочная фосфатаза, мочевины и др., нормальные уровни тропонинов в разных тестах варьируют. Так, в исследовании с участием более 500 здоровых мужчин и женщин нормальные уровни сТnI составили 0,0033 нг/мл. В данном испытании различия между полами отмечено не было (рис. 1).

Итак, наличие тропонинов в кровотоке здоровых людей — факт неопровержимый, многократно проверенный. Откуда же они берутся?

Возможные механизмы нормального высвобождения тропонина из миокарда:

- маломасштабный некроз миоцитов (это наиболее распространенный процесс, который может вызываться ишемическим или воспалительным процессом, прямой травмой и токсическими причинами, включая сепсис);
- апоптоз (на фоне сохраненной целостности клеточных мембран апоптоз связан с активацией каспаз, вызывающих

Таблица. Нормальные уровни hs Tn (нг/мл) в зависимости от возраста и пола

Возраст (лет)	Мужчины	Женщины
20-29	0,004	0,0025
30-39	0,003	0,002
40-49	0,0045	0,003
50-59	0,006	0,007
Старше 60	0,0075	0,008

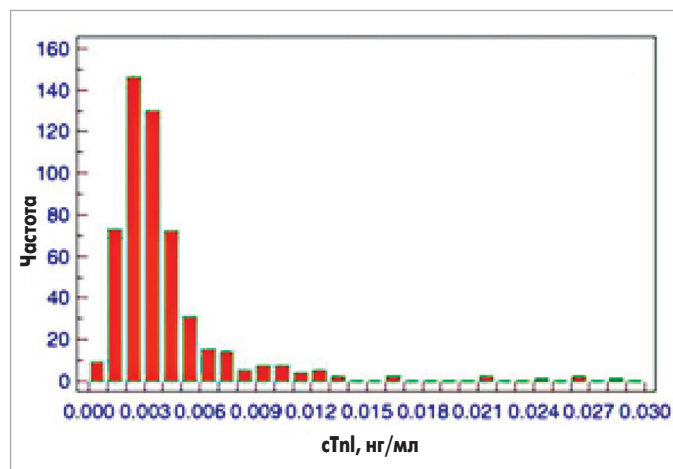


Рис. 1. Распределение уровней тропонинов в здоровой референтной популяции

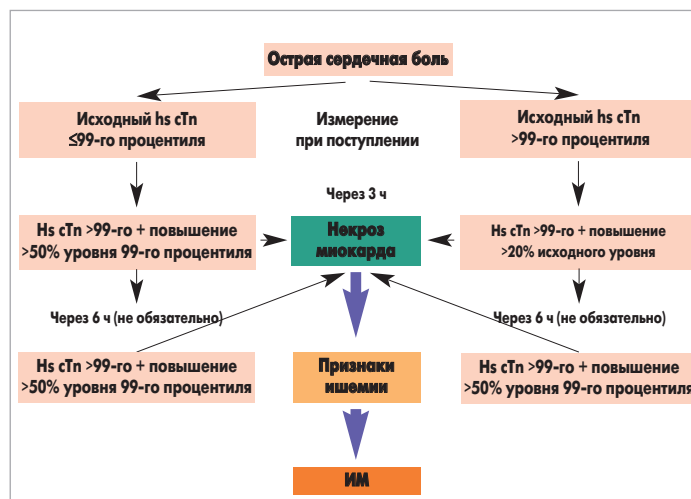


Рис. 2. Алгоритм серийных измерений hs cTn

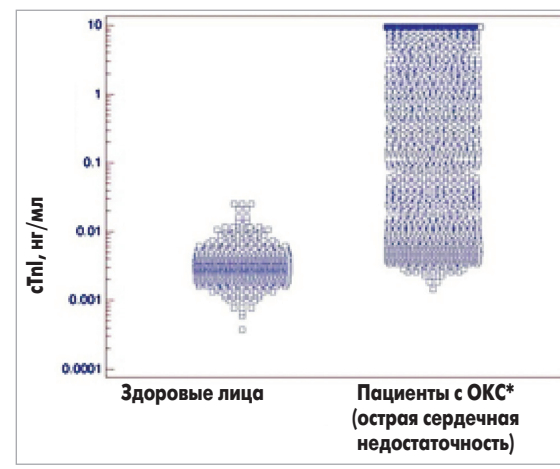


Рис. 3. Значения концентрации сТnI в общей популяции и у пациентов с ОКС разной степени тяжести

* ОКС — острый коронарный синдром.

деградацию структурных белков миокарда, что может приводить к высвобождению тропонинов в кровотоке);

- нормальный метаболизм миоцитов (в целом на протяжении жизни обновлению подвергается около 50% кардиомиоцитов);

- высвобождение продуктов протеолитической деградации тропонинов из миоцитов (предполагается, что такой процесс может происходить без гибели миоцитов и нарушения целостности клеточных мембран; в результате протеолиза образуются мелкие фрагменты тропонинов, которые проходят через неповрежденные клеточные мембраны);

- повышенная проницаемость клеточных стенок (обратимое повреждение мембран кардиомиоцитов при напряжении миокарда или ишемии позволяет тропонинам цитозоля выходить в кровоток).

Необходимо отметить, что серийные измерения hs cTn повышают специфичность теста.

Если повышенный при первом измерении уровень hs cTn вызван стабильными заболеваниями коронарных артерий, хронической сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией, неишемическими и другими некардиальными причинами, то при измерении через 3 ч уровни hs cTn повышаются не должны.

Считается, что при серийных измерениях последовательное повышение hs cTn (выше пограничного) четко указывает на развитие ИМ (рис. 2). Постоянно повышенный hs cTn свидетельствует о других причинах.

Многочисленно показано, что диагностические алгоритмы измерения дельты (разницы концентраций) hs cTn улучшают диагностическую специфичность, но могут снижать чувствительность теста; увеличивать время, необходимое для подтверждения или исключения диагноза.

Считается, что для каждого теста абсолютные и/или относительные значения дельты необходимо определить в интервалах 0-3, 3-6 и 0-6 ч. Это должно сократить время, необходимое для исключения острого ИМ, с 6 до 3 ч.

В целом алгоритм серийных измерений hs cTn разрешает многие проблемные моменты, связанные с высокочувствительными тропонинами.

Основная клиническая ценность определения hs Tn заключается в возможности выявления в общей популяции лиц с субклиническими сердечно-сосудистыми заболеваниями; оценки неблагоприятных исходов при стабильных заболеваниях коронарных артерий; диагностического поиска при поступлении пациентов с признаками острого коронарного синдрома (рис. 3).

Учитывая, что повышенные уровни hs cTn — предиктор неблагоприятных исходов при любой этиологии заболевания, диагностическая ценность hs cTn может включать и такие патологические состояния, как хроническая почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, сепсис, легочная эмболия, контузии, химиотерапия, тяжелые физические нагрузки и другие состояния, при которых повышаются уровни тропонинов.

Высокочувствительные тропонины и третье всеобщее определение ИМ

Этот документ разработан Европейским обществом кардиологии, Американской коллегией кардиологии, Американской ассоциацией сердца и Всемирной федерацией сердца. Принципиально, что текущее всеобщее определение ИМ направлено не столько на установление конкретных пограничных уровней тропонинов для диагностики ИМ, сколько на наиболее раннее выявление поврежденной миокарда при симптомах ишемии.

Третье всеобщее определение ИМ устанавливает, что:

- предпочтительными маркерами для диагностики ИМ являются кардиальные тропонины TnT или TnI;

- значения концентраций кардиальных тропонинов должны выражаться в нг/л или пг/мл;

- повышенная концентрация кардиальных тропонинов — это уровень, превышающий таковой для 99-го перцентиля;

- конкретные значения концентрации тропонина, характерные для 99-го перцентиля, которые установлены производителем, включая таковые для многих высокочувствительных тестов, могут быть найдены в инструкциях к тестам или в недавних публикациях;

- повышение или снижение концентрации тропонинов по отношению к уровню 99-го перцентиля существенно для диагноза острого ИМ;

- дискриминирующее значение 99-го перцентиля, необходимое для принятия решения об установлении

или исключения диагноза ИМ, должно быть определено в каждой лаборатории для каждого специфического теста (с соответствующим контролем качества);

- количественные критерии повышения кардиального тропонина зависят от конкретного теста и могут быть установлены на основании профиля точности каждого индивидуального теста, включая hs cTn;

- оптимальное значение коэффициента изменчивости (CV) при 99-м перцентиле — 10%.

В случаях, когда измерение кардиального тропонина недоступно, рекомендуется измерение КФК-МВ (масса). Другие кардиомаркеры (включая активность общей КФК, активность КФК-МВ, АЛТ, АСТ и др.) для диагностики ИМ применяться не должны и имеют в настоящее время историческое значение. Миоглобин в новом определении вообще не упоминается.

Главное в диагностике ИМ — выявление повышения и/или снижения концентрации кардиомаркеров (предпочтительно кардиального тропонина) по крайней мере на одно значение 99-го перцентиля, соответствующего верхней границе референтного уровня.

Миокардиальный некроз — это лабораторный диагноз, который не указывает на этиологию некроза, тогда как ИМ — это клинический диагноз.

Всем практикующим врачам для выработки решения о начале соответствующей терапии важно полностью понимать причину и значение повышенного тропонина у данного конкретного пациента.

37

НОВИНИ МОЗ



29 жовтня відзначався Всесвітній день боротьби з псоріазом

З метою покращення надання спеціалізованої дерматовенерологічної допомоги хворим на псоріаз в Україні необхідно створити Державний реєстр хворих на псоріаз. За словами головного позаштатного спеціаліста МОЗ України зі спеціальності «Дерматовенерологія», завідувача кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця Віктора Степаненка, таке рішення зумовлене низьким рівнем виявлення хворих на псоріаз, особливо із складними формами та тяжким перебігом захворювання, ускладненим супутніми захворюваннями, у державних закладах охорони здоров'я. Це ускладнює визначення в подальшому груп інвалідності та проведення реабілітації хворих, особливо дітей.

«Згідно зі статистикою Української асоціації псоріазу, у країні приблизно 1,5 млн хворих на псоріаз. Із них лише близько 90-100 тис. перебувають на обліку, решта лікується або в приватних закладах, або взагалі не отримує терапії, — наголосив В. Степаненко. — Без лікування або за умов неналежного лікування псоріаз може стати причиною ураження суглобів, висцеральних органів, зумовити виникнення супутньої патології (псоріатичного артриту, хвороби Крона), підвищувати ризик хронічних захворювань (діабету, артеріальної гіпертензії, серцево-судинної патології), що значно знижує якість життя хворого і навіть призводить до втрати працездатності».

За словами фахівця, говорити про якість лікування, визначення груп інвалідності і реабілітації хворих на псоріаз можна лише після укладання чіткої класифікації. Для створення реєстру необхідно розробити облікові та звітні форми із цього захворювання, в яких слід передбачити усі аспекти цього дерматозу включно з питанням реабілітації хворих. Пропозиції до цих форм уже розробляються усіма головними позаштатними спеціалістами-дерматовенерологами департаментів охорони здоров'я обласних державних адміністрацій.

Відбулося засідання Національної ради з протидії туберкульозу та ВІЛ-інфекції/СНІДу

28 жовтня відбулося засідання Національної ради з питань протидії туберкульозу та ВІЛ-інфекції/СНІДу під головуванням віце-прем'єр-міністра України, голови

Національної ради з питань протидії туберкульозу та ВІЛ-інфекції/СНІДу Олександра Сича. У заході взяли участь заступник керівник апарату МОЗ України Альона Терещенко, а також представники громадських і міжнародних організацій.

Ключовим питанням до обговорення під час засідання був розгляд стану закупівель і планомірного постачання в регіони якісних протитуберкульозних та антиретровірусних препаратів, виробів медичного призначення, закуплених за кошти державного бюджету у 2014 р., а також вплив анексії Криму та бойових дій у зоні АТО на безперервність програм лікування, ефективність профілактичних програм та епідемічну ситуацію в державі. Зокрема, одним із важливих питань було затвердження пакету документів, необхідних для забезпечення отримання фінансування у 2015-2017 рр. гранту Глобального фонду на фінансування програм протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та туберкульозу.

В. о. голови Держслужби України із соціально-захворювань Олена Єщенко повідомила, що кількість пацієнтів, охоплених лікуванням антиретровірусними препаратами, станом на 1 вересня становить 49 825. Наявні препарати для лікування ВІЛ-інфекції/СНІДу дозволяють забезпечити безперервну терапію до кінця поточного року; крім того, всі регіони України мають достатню кількість тестів для визначення імунологічного статусу. «Проблемним є питання поставок дитячих форм антиретровірусних препаратів. Також потребує вирішення забезпечення системами ранньої діагностики новонароджених, а також дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів», — зазначила Олена Єщенко.

Голова Координаційної ради ВБО «Всеукраїнська мережа людей, які живуть з ВІЛ», заступник голови Національної ради Володимир Жовтяк виступив із презентацією звіту щодо результатів реалізації грантів Глобального фонду для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією у I півріччі 2014 р.

Директор ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними захворюваннями МОЗ України», член Національної ради Наталія Нізова розповіла, що стосовно виконання програми станом на перше півріччя 2014 р. було розпочато лікування 1954 хворих на мультирезистентний туберкульоз. Сьогодні таких пацієнтів майже 2030.

Наталія Нізова також акцентувала, що 272 пацієнти, серед яких 20% незадоволені лікуванням, були зняті

з терапії. Мають місце такі проблеми, як низька соціальна підтримка хворих, недостатні масштаби амбулаторного лікування та моніторингу дотримання адміністративного компоненту інфекційного контролю.

Заступник виконавчого директора з програмної діяльності МБФ «Міжнародний альянс з ВІЛ/СНІД в Україні» Павло Смирнов розповів, що було проведено понад 55 147 швидких тестів на ВІЛ, з них 1392 мали позитивні результати, 1220 осіб направлені для подальшої діагностики, 950 пацієнтів стали на облік, 787 хворих розпочали АРТ. У цілому програми впроваджуються силами 129 неурядових організацій і закладів охорони здоров'я.

Про хід і результати здійснення наглядової діяльності у 2014 р. та про затвердження Комунікаційного плану Національної ради доповіла Ірина Гришаєва, голова правління МБФ «Фонд Вільяма Дж. Клінтона», голова Комісії з нагляду.

Марина Зеленська, начальник управління протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу Держслужби України із соціально-захворювань, голова робочої групи з розробки заявки на фінансування гранту, виступила з доповіддю про порядок розгляду та затвердження документів, необхідних для забезпечення отримання фінансування у 2015-2017 рр. гранту Глобального фонду.

За результатами засідання були ухвалені рішення, серед яких: рекомендувати керівництву АТО та новопризначеним головам Донецької і Луганської облдержадміністрацій надавати підтримку в забезпеченні безпечного постачання препаратами замісної підтримувальної (ЗПТ), антиретровірусної та протитуберкульозної терапії, виробами медичного призначення для потреб пацієнтів, які перебувають у захоплених районах Донецької та Луганської областей; прискорити внесення на розгляд до Кабінету Міністрів України проекту постанови про внесення змін до Постанови КМУ № 333 від 13.05.2013 р. «Про затвердження Порядку придбання, перевезення, зберігання, відпуску, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у закладах охорони здоров'я»; підготувати рекомендації ГУОЗ Донецької та Луганської областей та адміністраціям обласних лікувальних закладів щодо організації в регіонах ЗПТ; затвердити план комунікації Національної ради з питань протидії туберкульозу та ВІЛ-інфекції/СНІДу та ін.

За інформацією прес-служби МОЗ України