

**Высокочувствительные тропонины в диагностике
ишемических и неишемических
кардиальных повреждений**

Вельков В.В. , АО "Диакон»

2021

Diagnosing myocardial injury in the high-sensitivity troponin era

Giuseppe Lippi,¹ Gianfranco Cervellin²

Диагностика миокардиальных повреждений

в эру высокочувствительных тропонинов

Высокочувствительное измерение тропонинов фактически **революционизировало** диагностические подходы

для пациентов с подозреваемыми ОИМ:

- за счет повышения диагностической точности (особенно для пациентов с **ИМ без подъема ST сегмента**) и
- за счет предоставления клинически полезной информации
 - о патологиях, находящихся за пределами
миокардиальной ишемии

«... high-sensitivity cardiac troponin immunoassays have almost **revolutionized** the diagnostic approach to patients with suspected AMI, by increasing the diagnostic performance (especially in patients with non-ST elevation myocardial infarction) and providing useful clinical evidence beyond myocardial ischemia».

РЕВОЛЮЦИЯ В КАРДИОЛОГИИ — ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОЕ ИЗМЕРЕНИЕ КАРДИАЛЬНЫХ ТРОПОНИНОВ: «ТРОПОНИН-ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ» БОЛЬШЕ НЕТ

В. В. ВЕЛЬКОВ

ЗАО «ДИАКОН», г. Пушкино, Московская область, Россия

Резюме. Обзор, посвященный высокочувствительному измерению концентрации кардиальных тропонинов — hs-cTn (hs — high sensitive: высокочувствительный).

Особое внимание уделяется следующим положениям.

1. Высокочувствительное измерение точно и надежно определяет концентрации тропонинов у здоровых лиц, составляющие 3–5 нг/л (нормальные значения).
2. В общей популяции слегка повышенные уровни hs-cTn выявляют лиц с высоким риском структурных заболеваний миокарда.
3. При стабильных заболеваниях коронарных артерий повышенные уровни hs-cTn связаны с риском сердечной недостаточности, но не с риском инфаркта миокарда (ИМ).
4. У пациентов с симптомами острого коронарного синдрома повышенный hs-cTn является предиктором развития ИМ, который, по сравнению со «стандартным cTn», выявляет большее количество пациентов с мио-некрозом миокардиальных клеток и прогнозирует неблагоприятные исходы.
5. С помощью серийного измерения hs-cTn диагноз ИМ можно подтвердить или исключить в течение 1–3 ч после поступления пациента.

Клинические преимущества высокочувствительного измерения кардиальных тропонинов таковы:

1. Более быстрая постановка диагноза ОИМ должна снизить неблагоприятные исходы за счет: а) раннего проведения реваскуляризации, б) раннего перевода пациента в отделение неотложной кардиальной терапии, в) раннего начала мероприятий, применяемых при ОИМ.
2. Более быстрое и надежное исключение диагноза ОИМ.
3. Сочетание результатов hs-cTn тестов с анализом клинической картины и данных ЭКГ может значительно снизить долю пациентов с клинической неопределенностью, которые в ином случае нуждались бы: а) в непрерывном мониторинге ЭКГ и б) в серийном (через 6 и 9 ч) отборе проб для определения традиционных маркеров повреждения миокардиальных клеток.
4. Экономия средств, связанная с точностью раннего установления или исключения диагноза ИМ.

Основное клиническое значение высокочувствительного измерения кардиальных тропонинов: пациенты, поступающие с сердечным приступом, которые с помощью «обычных» тропонинов диагностируются как имеющие нестабильную стенокардию, при повышенных уровнях hs-cTn будут диагностироваться как имеющие ИМ без элевации ST сегмента, что при проведении адекватного вмешательства может снизить количество неблагоприятных исходов в 1,9–2,6 раза.

Ключевые слова: ранняя диагностика, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, высокочувствительный тропонин.

THE REVOLUTION IN CARDIOLOGY — HIGH SENSITIVE MEASUREMENT OF THE CARDIAC TROPONINS: NO ANY “TROPONIN NEGATIVE”

V. V. VELKOV

ZAO “DIAKON”, Pushchino, Moscow region, Russia

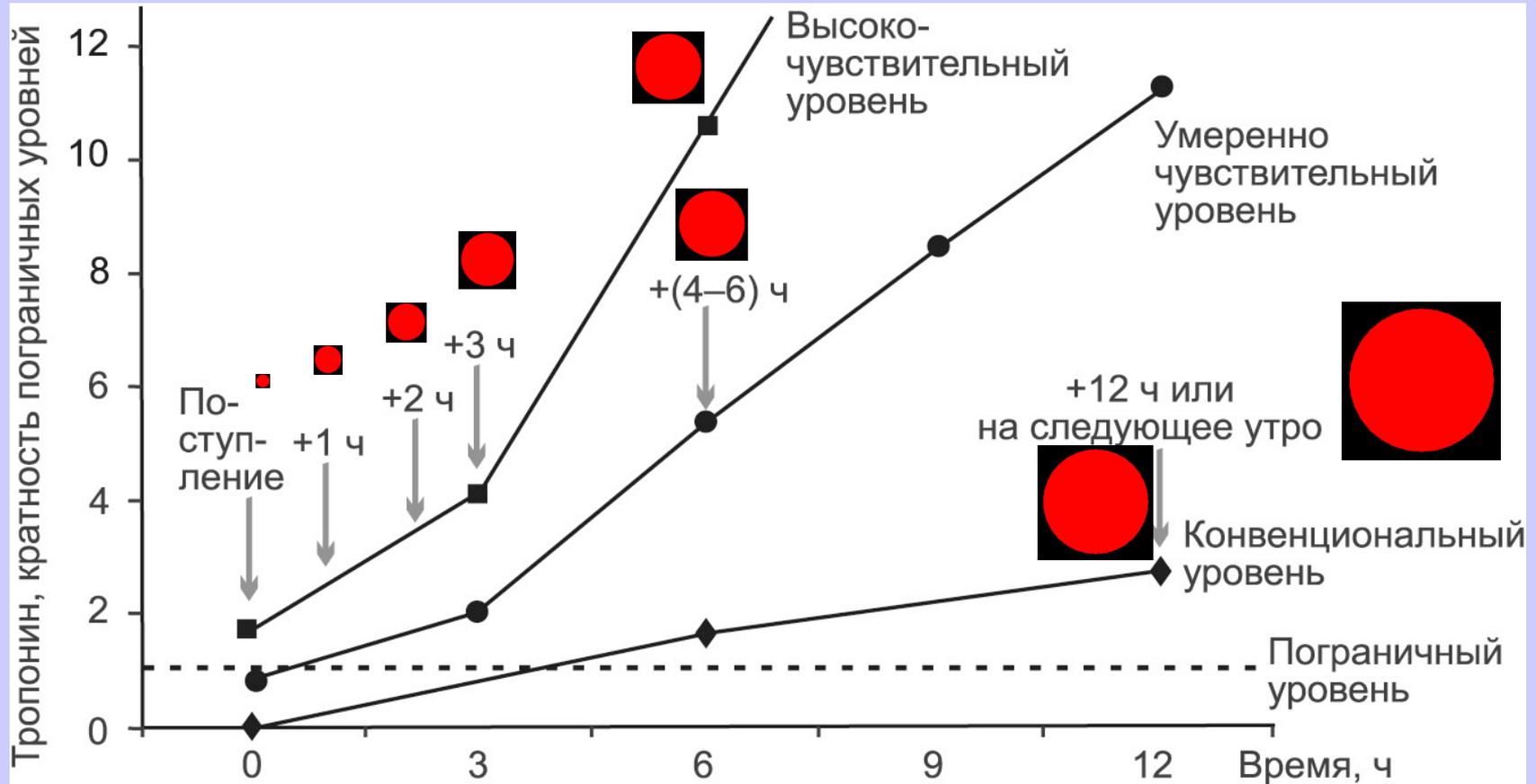
Summary. Present review is devoted to high sensitive measurement of cardiac troponins concentration — hs-cTn (hs — high sensitive).

Special attention is attracted to following:

1. High sensitive measurement accurately determines the troponins concentration in healthy persons, ranging between 3 and 5 ng/L (normal values).
2. In population high levels of hs-cTn are revealed in persons with high risk of structural diseases of myocardium.
3. In stable diseases of coronary arteries high levels of hs-cTn are related to risk of high failure development but not risk of myocardium infarction (MI).

Выше чувствительность – раньше диагноз – быстрее лечение

 Зона мионекроза



Ferraro S, Panteghini M. Laboratory medicine as the science that underpins medicine: the "high-sensitivity" troponin paradigm
Clin Chem Lab Med. 2015 Apr;53(5):653-64



Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)

Kristian Thygesen* (Denmark), Joseph S. Alpert* (USA), Allan S. Jaffe (USA), Bernard R. Chaitman (USA), Jeroen J. Bax (The Netherlands), David A. Morrow (USA), Harvey D. White* (New Zealand): the Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction

Authors/Task Force Members/Chairpersons: Kristian Thygesen* (Denmark), Joseph S. Alpert* (USA), Allan S. Jaffe (USA), Bernard R. Chaitman (USA), Jeroen J. Bax (The Netherlands), David A. Morrow (USA), Harvey D. White* (New Zealand), Hans Mickley (Denmark), Filippo Crea (Italy), Frans Van de Werf (Belgium), Chiara Bucciarelli-Ducci (UK), Hugo A. Katus (Germany), Fausto J. Pinto (Portugal), Elliott M. Antman (USA), Christian W. Hamm (Germany), Raffaele De Caterina (Italy), James L. Januzzi Jr (USA), Fred S. Apple (USA), Maria Angeles Alonso Garcia (Spain), S. Richard Underwood (UK), John M. Canty Jr (USA), Alexander R. Lyon (UK), P. J. Devereaux (Canada), Jose Luis Zamorano (Spain), Bertil Lindahl (Sweden), William S. Weintraub (USA), L. Kristin Newby (USA), Renu Virmani (USA), Pascal Vranckx (Belgium), Don Cutlip (USA), Raymond J. Gibbons (USA), Sidney C. Smith (USA), Dan Atar (Norway), Russell V. Luepker (USA), Rose Marie Robertson (USA), Robert O. Bonow (USA), P. Gabriel Steg (France), Patrick T. O’Gara (USA), Keith A. A. Fox (UK)

* Corresponding authors. Kristian Thygesen, Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Palle Juul-Jensens Boulevard, DK-8200 Aarhus N, Denmark. Tel: +45 78452262, Fax: +45 78452260, Email: kthygesen@oncable.dk; kristhyg@rm.dk. Joseph S. Alpert, Department of Medicine, University of Arizona College of Medicine, 1501 N. Campbell Ave., P.O. Box 245037, Tucson AZ 85724-5037, USA. Tel: +1 5206262763, Email: jalpert@email.arizona.edu. Harvey D. White, Green Lane Cardiovascular Service, Auckland City Hospital, Private Bag 92024, 1030 Auckland, New Zealand. Tel: +64 96309992, Fax: 00 64 9 6309915, Email: harveyw@adhb.govt.nz.

The content of this ESC/ACC/AHA/WHF Expert Consensus Document has been published for personal and educational use only. No commercial use is authorized. No part of the ESC/ACC/AHA/WHF Expert Consensus Document may be translated or reproduced in any form without written permission from the ESC or ACC or AHA or WHF. Permission can be obtained upon submission of a written request to Oxford University Press, the publisher of the European Heart Journal and the party authorized to handle such permissions on behalf of the ESC, ACC, AHA and WHF (journals.permissions@oxfordjournals.org).

Disclaimer. The ESC/ACC/AHA/WHF Expert Consensus Document represents the views of the ESC, ACC, AHA, and WHF and was produced after careful consideration of the scientific and medical knowledge and the evidence available at the time of their publication. The ESC, ACC, AHA, and WHF are not responsible in the event of any contradiction, discrepancy, and/or ambiguity between the ESC/ACC/AHA/WHF Expert Consensus Document and any other official recommendations or Expert Consensus Document issued by the relevant public health authorities, in particular in relation to good use of healthcare or therapeutic strategies. Health professionals are encouraged to take the ESC/ACC/AHA/WHF Expert Consensus Document fully into account when exercising their clinical judgment, as well as in the determination and the implementation of preventive, diagnostic, or therapeutic medical strategies; however, the ESC/ACC/AHA/WHF Expert Consensus Document does not override, in any way whatsoever, the individual responsibility of health professionals to make appropriate and accurate decisions in consideration of each patient’s health condition and in consultation with that patient and, where appropriate and/or necessary, the patient’s caregiver. Nor does the ESC/ACC/AHA/WHF Expert Consensus Document exempt health professionals from taking into full and careful consideration the relevant official updated recommendations or Expert Consensus Documents issued by the competent public health authorities, in order to manage each patient’s case in light of the scientifically accepted data pursuant to their respective ethical and professional obligations. It is also the health professional’s responsibility to verify the applicable rules and regulations relating to drugs and medical devices at the time of prescription.

This article has been co-published in *European Heart Journal*, *Journal of the American College of Cardiology*, *Circulation*, and *Nature Reviews Cardiology*. All rights reserved. © 2018 European Society of Cardiology, American College of Cardiology, American Heart Association, and World Heart Foundation. The articles are identical except for minor stylistic and spelling differences in keeping with each journal’s style. Any citation can be used when citing this article.

Четвертое всеобщее определение ИМ, 2018

**Рекомендует ВЧ измерение Тн
как важнейший диагностический критерий ИМ.**

Термин ИМ следует использовать при выявлении повреждения миокарда *в сочетании с клиническими доказательствами ишемии миокарда.*

Диагностические критерии ИМ:

- **повышение и/или снижение** уровня Тн (при условии, что хотя бы одно значение его концентрации превышает уровень 99-ой перцентили;
- **в сочетании** с хотя бы с одним признаком из нижеперечисленных:
- симптомы ишемии миокарда;
- вновь возникшие ишемические изменения на ЭКГ;
- появление патологического зубца Q;
- выявление по данным визуализирующих методик:
- новых участков нежизнеспособного миокарда,
- либо новых участков нарушения локальной сократимости предположительно ишемической этиологии.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al., Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). J Am Coll Cardiol 2018;72:2231-64.

Четвертое всеобщее определение ИМ

По крайней мере 1 результат
повышения сТп > 99ой
процентиля

+

Динамика повышения или
снижения сТп

+

**Наличие
миокардиальной
ишемии**



Thygesen K et al., Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018).
J Am Coll Cardiol 2018;72:2231-64.

**Ишемическое повышение ВЧ Тн:
есть динамика повышения в течение часов**

При сердечном приступе в течение нескольких часов происходит повышение тропонина, вызванное:

образованием и (или) увеличением тромба

или нарушением баланса поступления / потребления кислорода (из-за коронарного спазма или по другим причинам).

Неишемически повышенный ВЧ Тн:

нет динамики повышения:

миокардиальное повреждение

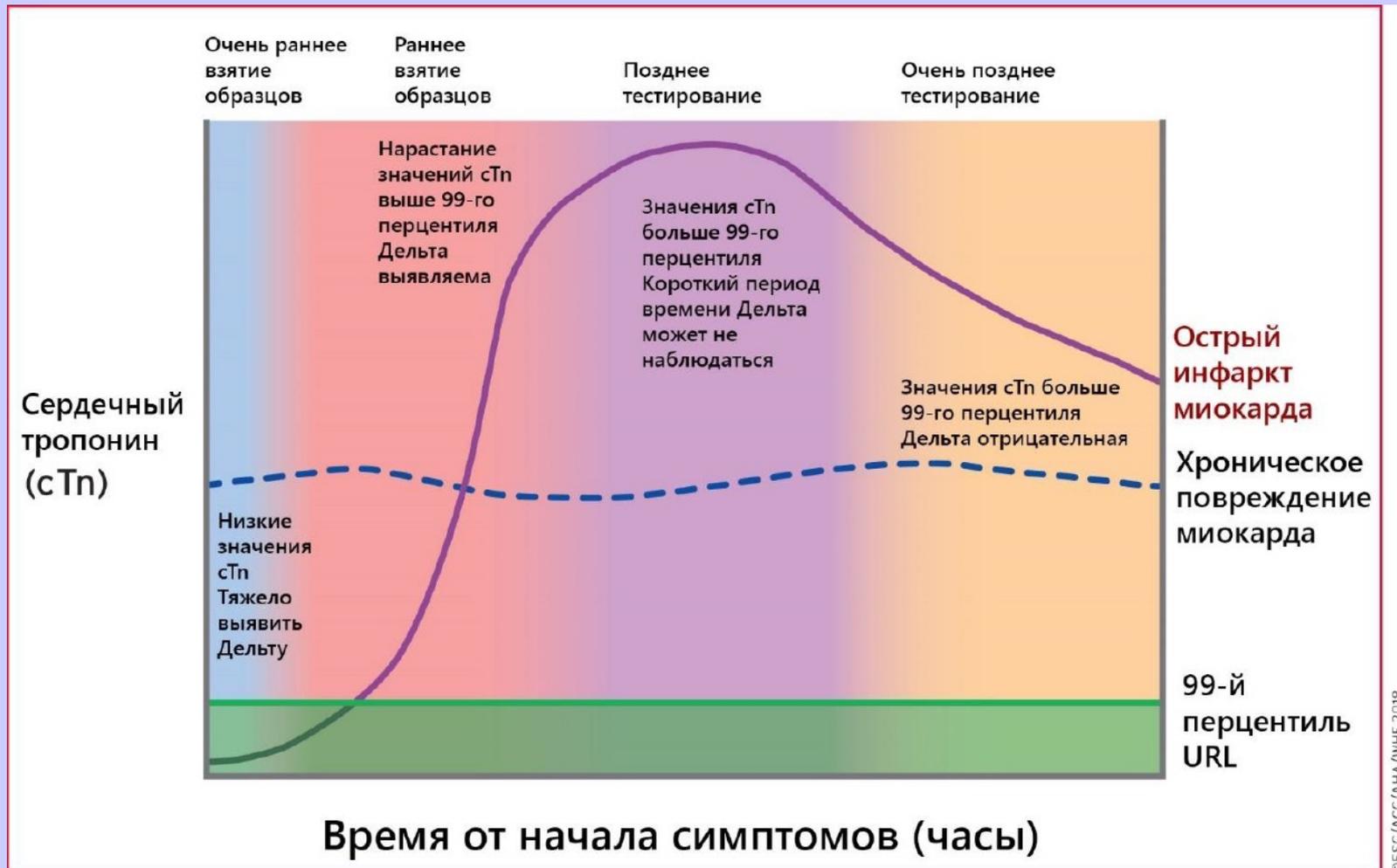
Ранний индикатор структурного повреждения миокарда, связанный

- с риском кардиоваскулярной смерти**
 - и сердечной недостаточности,**
- но не с риском ИМ.**

Omland T et al. A Sensitive Cardiac Troponin T Assay in Stable Coronary Artery Disease
N Engl J Med 2009;361:2538-47.

Hoff J, et al. Troponin in Cardiovascular Disease Prevention: Updates and Future Direction.
Curr Atheroscler Rep. 2016 Mar;18(3):12.

Динамики ВЧ Тн при поступлении



Thygesen K, Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)
Eur Heart J. 2018 Aug 25.

Серийные ВЧ измерения в течение 1 – 3 часов

Диагностируют:

- при отсутствии динамики повышения –
неишемическое миокардиальное
повреждение (дельты нет);
- при наличии динамики повышения (дельта есть):
- развивающееся ишемическое повреждение,
- при превышении 99-ой перцентили - ИМБСТ
чем выше значения уровней ВЧ Тн и дельты
- тем выше тяжесть (зона) ИМБСТ и риски
неблагоприятных исходов.

Алгоритмы серийных ВЧ измерений

Диагностические значения конкретных ВЧ Тн тестов и алгоритмы их применения, включающие значения:

- предела детекции,
- уровня 99-ой перцентили,
- коэффициента вариации,
- алгоритмов серийных измерений, включающих:
- значения дельты абсолютного (в нг/л) и/или относительного (в %) повышения ВЧ Тн
- предоставляются производителями и/или публикуются в научных журналах

Алгоритмы серийных измерений различных ВЧ тестов не являются взаимозаменяемыми

Степень полезности применения ВЧ тестов связана со временем, прошедшим с момента начала клинических симптомов ишемии, до поступления и первого измерения».

Раннее поступление

На ранних стадиях ОКС уровни ВЧ Тн могут весьма быть низкими, поэтому первое измерение рекомендуется проводить через > 3 ч после начала сердечного приступа.

Позднее поступление

Дельта может не манифестироваться так как уровни ВЧ Тн выходят на плато или снижение дельты идет медленно по сравнению с быстрым повышением в фазе развития ИМ. В таких случаях у поздно поступивших пациентов отсутствие очевидной дельты не исключает ОИМ.

Три группы пациентов после серийных измерений ВЧ тропонинов

Зона подтверждения ИМ (rule-in zone):

пациенты, у которых согласно алгоритму используемого ВЧ теста, диагноз ИМ подтвержден.

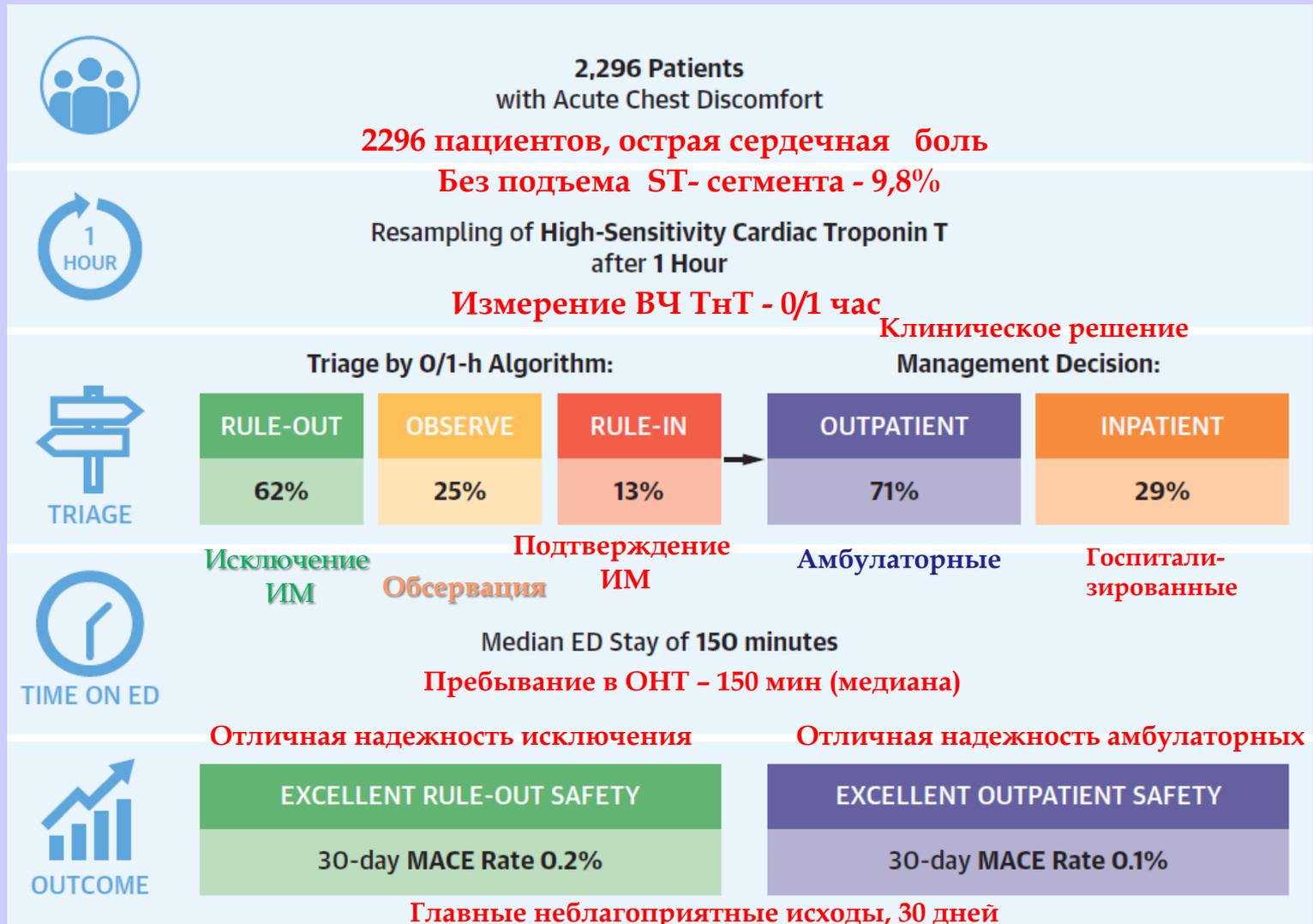
Зона обсервации (observational zone или observe zone):

пациенты, которым, согласно результатам ВЧ тестирования диагноз ИМ в данный момент не может быть ни подтвержден, ни исключен.

Зона исключения ИМ (rule-out zone) - пациенты, у которых диагноз ИМ исключен.

.

Результаты внедрения алгоритма ВЧ ТнТ - 0/1 ч в практику отделений неотложной кардиологии

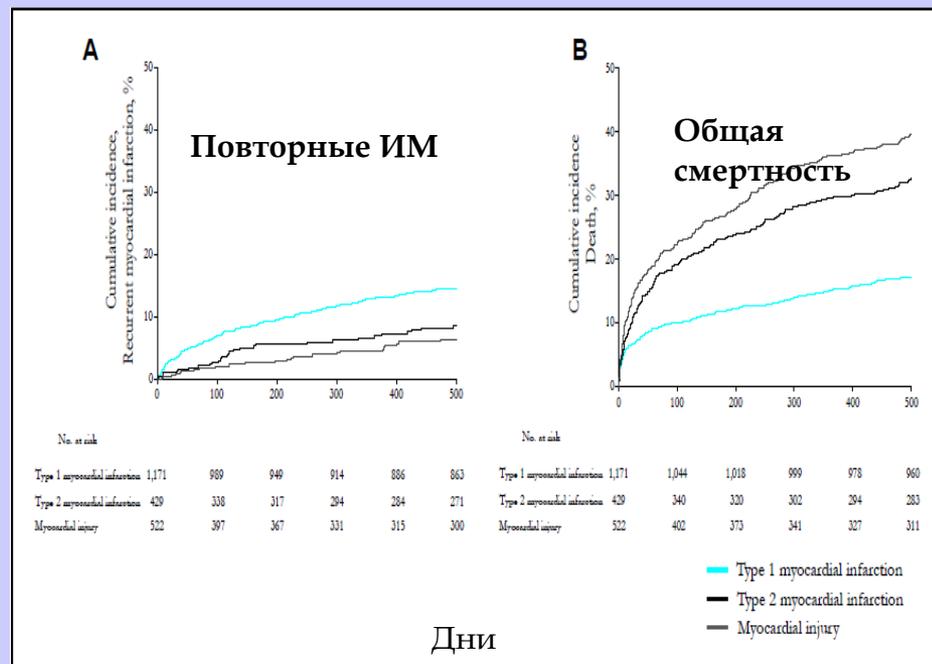


ВЧ тропонины выявляют большее количество ИМ2, при ИМ2 – более неблагоприятный прогноз

1171 пациентов, при сTnI (>200 нг/л)
 ИМ1 - 20%; ИМ2 - 24%,
 - миокардиальное повреждение – 48%
 ИМ3-ИМ5 – 2%
 hscTnI (> 50 нг/л) **дополнительно** выявлено
 - 257 с ИМ1 (22%) , 239 с ИМ2, **(56%)**;
 - 35 (64%) с миокардиальным повреждением
Max значения hscTnI
 - ИМ1 – 2420 нг/л,
 - ИМ2 – 140 нг/л,
 - миокардиальное повреждение – 130 нг/л

У пациентов с ИМ снижение пограничного уровня от 200 до 50 нг/л связано со снижением повторных ИМ от 24% до 12%.

«При снижении пограничного уровня с 200 нг/л до 50 нг/л на один диагноз ИМ1 приходится 3 новых диагноза ИМ2 или миокардиальное повреждение»



Риск смерти: ИМ1 - 6%, ИМ2 – 37%;
 Риск повторного ИМ: ИМ1 - 12%, ИМ2 – 6%

Четвертое ВОИМ, 2018

Принципиальное нововведение –

термин «повреждение миокарда»

Следует использовать при концентрации сТн выше 99-ой перцентили (верхнего предела нормы)

при отсутствии симптомов ишемии.

Развитие неишемического миокардиального повреждения может быть связано с кардиальными и некардиальными причинами:

миокардитом, миокардиальной контузией, ренальной недостаточностью, легочной эмболией, сепсисом и др.

Пациенты с миокардиальными повреждениями имеют высокий риск неблагоприятных кардиальных и некардиальных событий и фатальных исходов.

Неишемическое миокардиальное повреждение - НИМП Non-ischemic myocardial injury - NIMI

Повышенная концентрация кардиального
тропони́на при **отсутствии** симптомов
миокардиальной ишемии

"Myocardial injury was defined as elevated cardiac troponin concentration without signs or symptoms of myocardial ischemia"

Sandoval Y, Thygesen K. Myocardial Infarction Type 2 and Myocardial Injury.
Clin Chem 2017;63:101-7.

Хроническое и острое неишемическое миокардиальное повреждение

Хроническое - ХНИМП

Chronic non-ischemic myocardial injury - CNIMI

При серийных измерениях

ВЧ Тн > 99 ой процентиля,

нет динамики повышения или снижения

(по крайней мере, в течение 8 часов)

Острое - ОНИМП

acute non-ischemic myocardial injury - ANIMI

При серийных измерениях

ВЧ Тн >99 ой процентиля,

есть динамика повышения или снижения $\leq 20\%$

Thygesen K et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J 2019; 40: 237-269

McCarthy CP et al. Myocardial Injury in the Era of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays A Practical Approach for Clinicians. JAMA Cardiol. 2019 Aug 7

Соотношение ИМ1, ИМ 2 и хронических миокардиальных повреждений при поступлении с признаками ОКС

N=2738, признаки ОКС, у 36% ВЧ ТнТ > 99-ой перцентили,

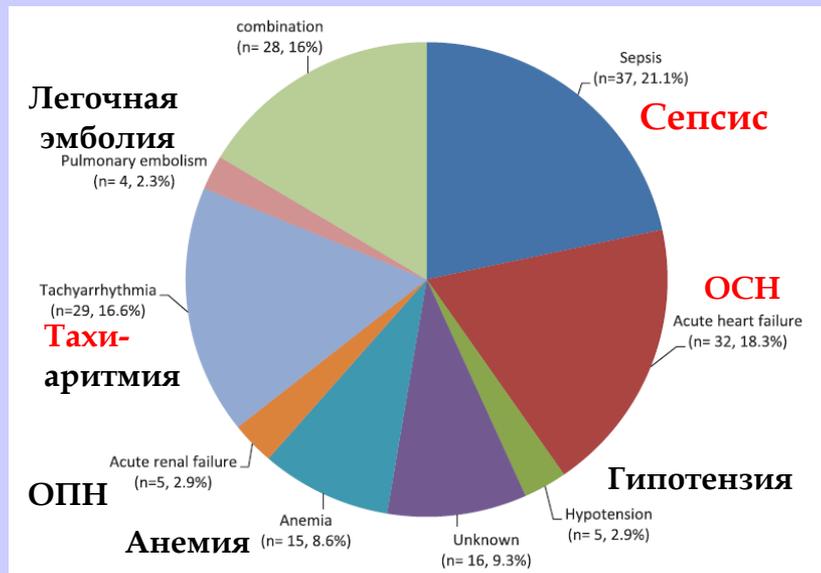
Миокардиальное повреждение - 73%;

ИМ 1 - 9,7%

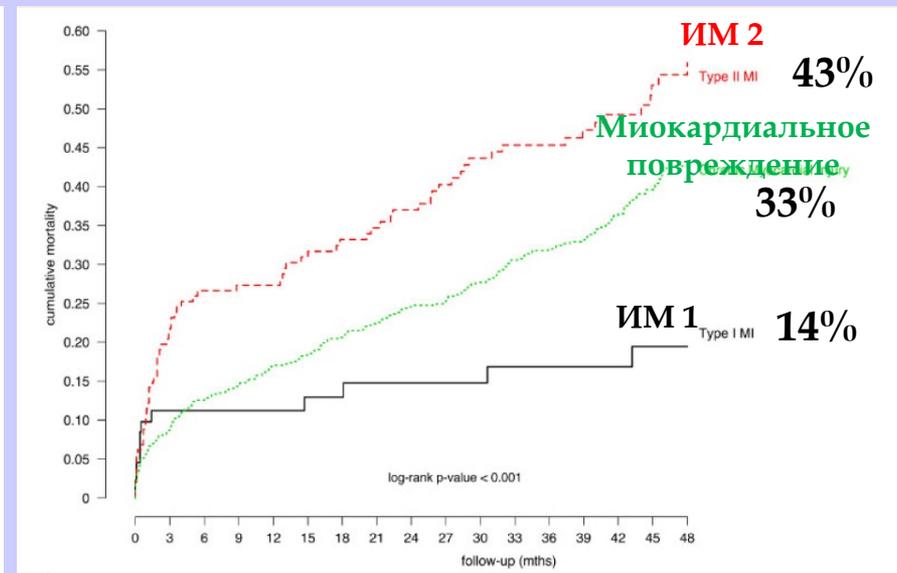
ИМ 2 - 17%

Причины развития ИМ2

Смертность, 4 года

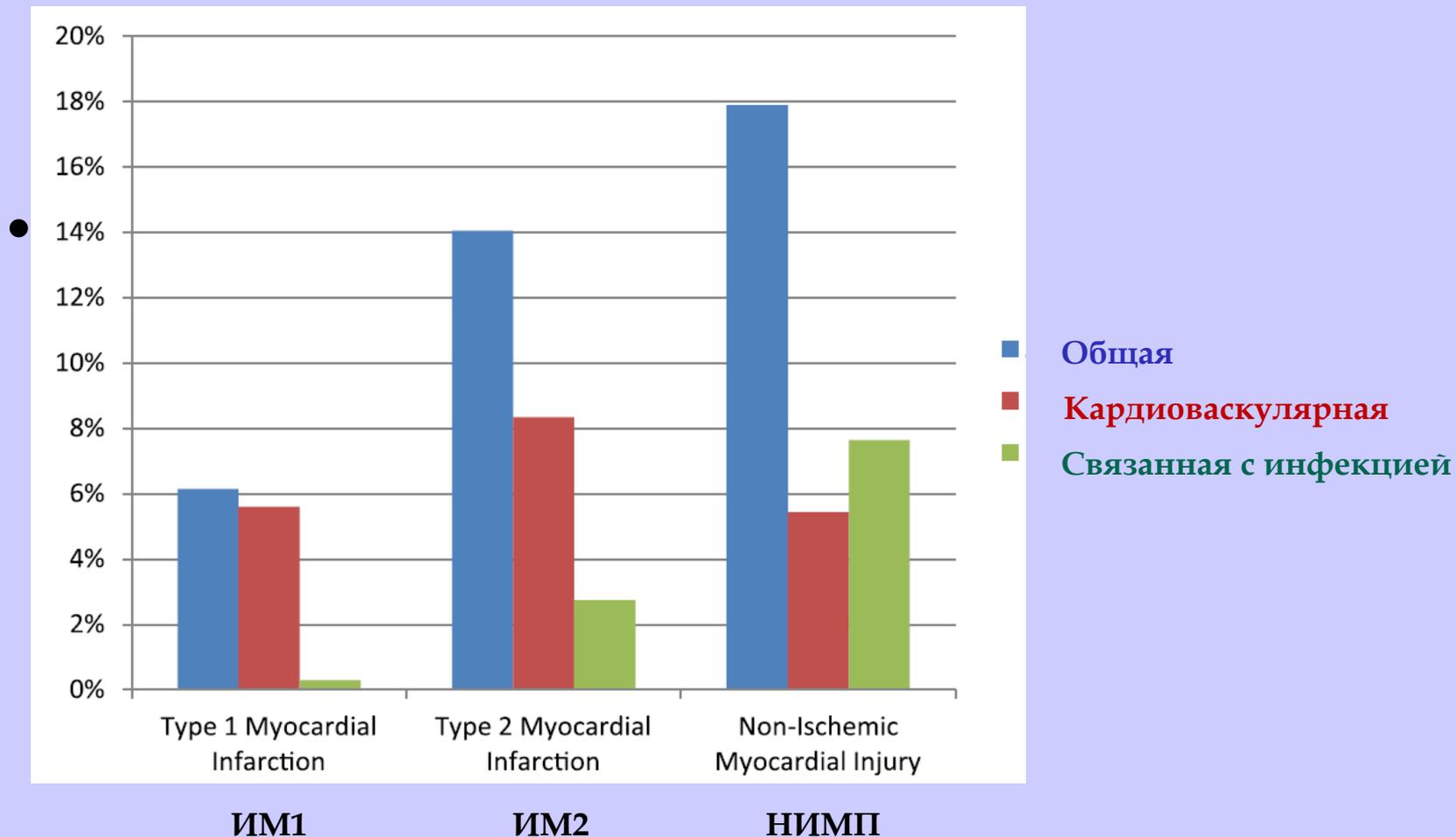


Не установлено



Etaher A et al. Type-II myocardial infarction and chronic myocardial injury rates, invasive management, and 4-year mortality among consecutive patients undergoing high-sensitivity troponin T testing in the emergency department. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes, 2019 May 20. pii: qcz019

Смертность при ИМ1, ИМ2 и неишемических миокардиальных повреждениях



Putot A, Derrida SB, Zeller M et al. Short-Term Prognosis of Myocardial Injury, Type 1, and Type 2 Myocardial Infarction in the Emergency Unit. Am J Med. 2018 Oct;131(10):1209-1219.,

Миокардиальное повреждение: неишемически повышенный ВЧ Тн

Выявляется:

**- у 60% пациентов,
при измерении по
клиническим показателям**

**- у 12 % госпитализированных
пациентов**

Прогноз в течение 5 лет

Летальность ~ 70%

**Главные неблагоприятные
кардиоваскулярные
события ~ 30%**

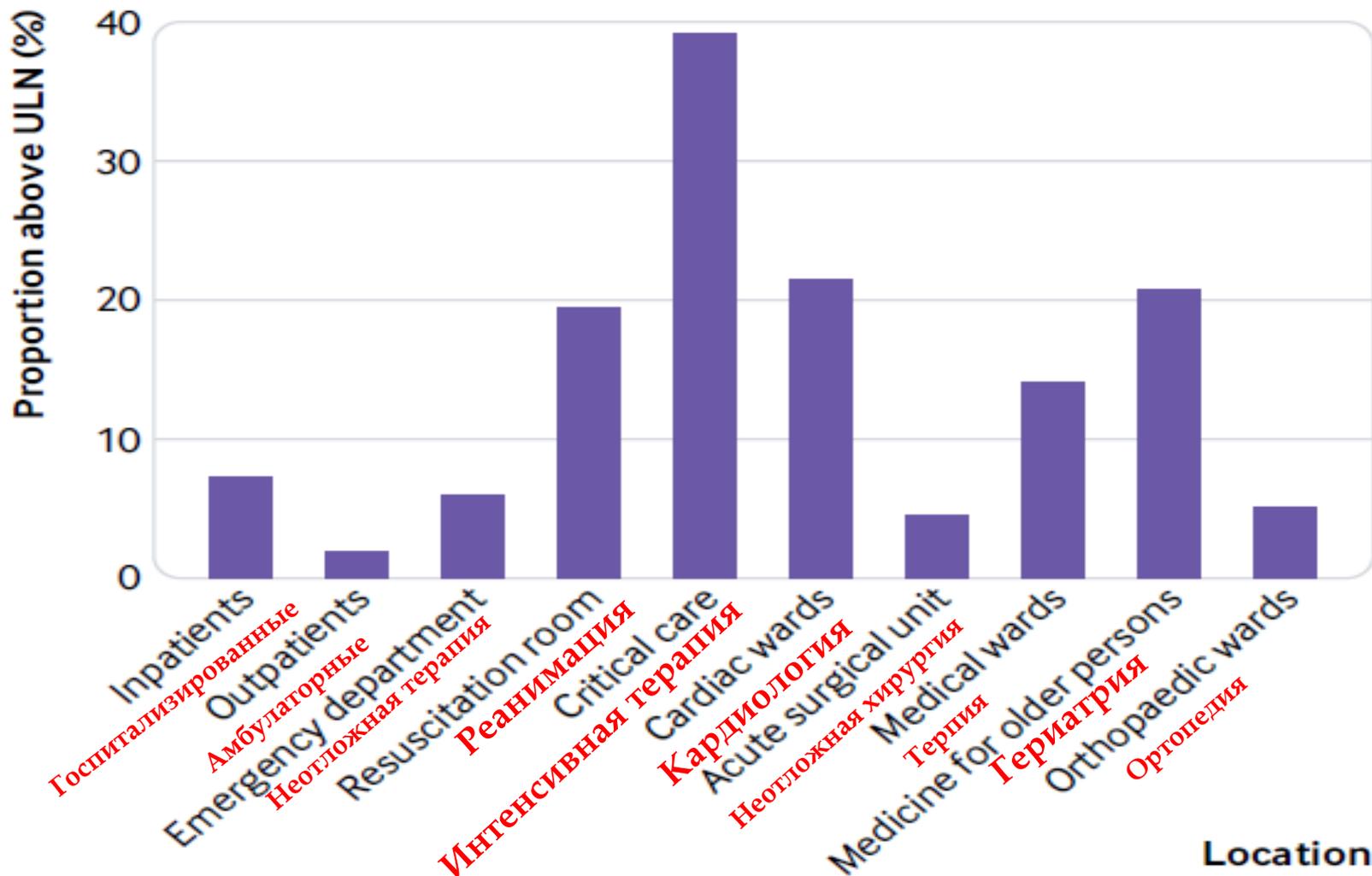
Table 2. Studies That Report Detection of Myocardial Injury in Various Settings

Source	Participant Sample	Location	Assay	Incidence of Myocardial Injury, No. (%)	Rates of Nonischemic Myocardial Injury vs Myocardial Infarction, %:%
Lee et al ²⁰	918 Consecutive patients presenting to the ED without symptoms of ACS	Scotland	Hs-cTnI (Abbott)	114 (12.4)	96:4
Sandoval et al ⁹	1640 Patients presenting to the ED for suspicion of ACS	United States	Hs-cTnI (Abbott)	422 (25.7)	58:42
Shah et al ²¹	48 282 Patients presenting to the ED for suspicion of ACS	Scotland	Hs-cTnI (Abbott)	10 360 (21.5)	31:69
Kadesjo et al ²²	39 558 Patients presenting to the ED for suspicion of ACS	Sweden	Hs-cTnT (brand name not reported)	3855 (9.7)	64.5 ^a :35.5
Sarkisian et al ²³	3762 Patients with hs-cTn measured during their hospitalization	Denmark	Hs-cTnI (Abbott)	1577 (41.9)	69:31
Dolci et al ²⁴	1137 Patients with hs-cTn measured during their hospitalization	Italy	Hs-cTnT (Roche)	1342 (58.7)	Not reported
McFalls et al ¹⁰	95 840 Patients with cTn measured during their index admission to the Veterans Affairs hospital who survived the hospitalization	United States	cTnI and cTnT (brand names not reported)	21 688 (22.6)	57:43

McCarthy CP et al. Myocardial Injury in the Era of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays. A Practical Approach for Clinicians. JAMA Cardiol. 2019 Aug 7.

Повышенный ВЧ Тн у пациентов различных отделений

% пациентов, ВЧ Тн > 99-ой процентиля



Mariathas M et al True 99th centile of high sensitivity cardiac troponin for hospital patients: prospective, observational cohort study. BMJ. 2019 Mar 13;364:l729Критические

Неишемические миокардиальные повреждения при поступлении в ОНТ: диагноз и прогноз

1201 пациентов, поступили **без диагноза ИМ**, наблюдение 3 года

ОНИМП - 22% ХНИМП - 9%

Поступление с СН %	11.9	28.0
Поступление с ОКС %	5.4	5.6
Смерть %	47.9	54.2
Главные неблагоприятные кардиоваскулярные события	52.5	63.6

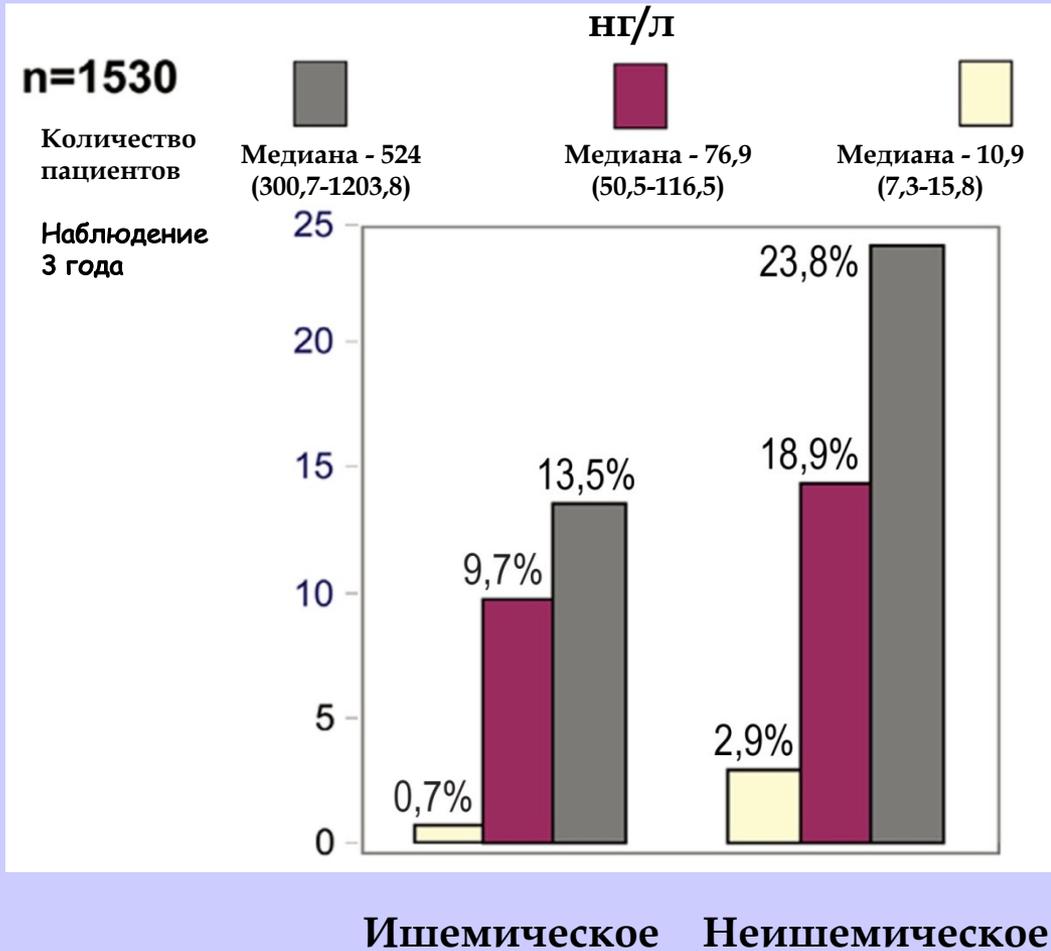
С ХНИМП связаны как структурные повреждение миокарда (гипертрофия или дисфункция ЛЖ и др.)

так и некардиальные патологии (диабет, ХБП, и др.)

Патофизиология развития ХНИМП и ОНИМП мало изучена.

Предполагается: при **ОНИМП** - **частые обратимые** патофизиологические процессы, при **ХНИМП** - наличие структурных кардиальных патологий Или системных заболеваний является не модифицируемым.

Риск смертности от всех причин при повышении ВЧ ТnT : ишемическом (ОКС БСТ) и неишемическом (не ОКС)



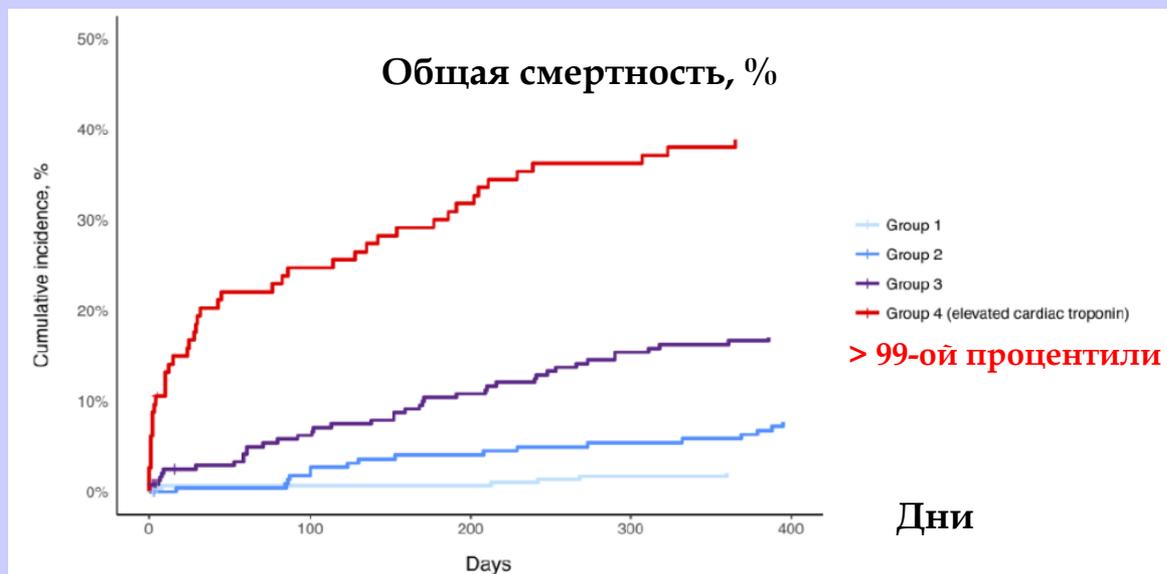
Кроме раннего выявления большего количества пациентов с ИМБСТ, ВЧ тропонина выявляют *еще большее* количество лиц с неишемическими структурными повреждениями миокарда, имеющими риск летальности в два раза превышающий таковой у лиц с ишемическими повышенными ВЧ тропонинами

ВЧ Тн и смертность у пациентов поступивших в отделение неотложной терапии **без** признаков ОКС

918 пациентов,

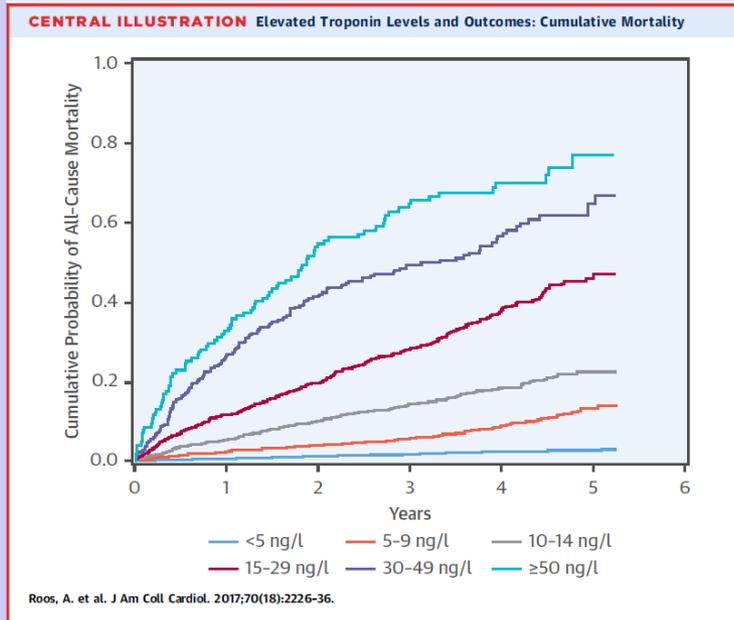
ВЧ Тн > 99-ой процентиля - у 12,4%

Диагнозы : 0,2% - ИМ1; 0,3% - ИМ2; **11,9% - миокардиальное повреждение**



Lee KK, et al. Prevalence, determinants and clinical associations of high-sensitivity cardiac troponin in patients attending the Emergency Department
Am J Med. 2019 Jan;132(1):

Неишемически повышенный ВЧ Тн - предиктор неблагоприятных исходов у лиц, поступивших с сердечной болью, но **без ОИМ** и/или ОПП



19460 пациентов, поступили с сердечной болью, но без ИМ или ОПП. Наблюдение: 3,3 ± 1,2 лет, умерло 1349 (6,9%). hscTnT - высокий (без динамики).

Риск кумулятивной смертности при hscTnT (нг/л):

5 - 9	-	2.00	(1.66 - 2.42),
10 - 14	-	2.92	(2.38 - 3.59),
15 - 29	-	4.07	(3.28 - 5.05),
30 - 49	-	6.77	(5.22 - 8.78),
≥50	-	9.68	(7.18 - 13.00)

«Любой детектируемый уровень ВЧ Тн связан с повышенный риском смерти или сердечно-сосудистых событий и заслуживает дальнейшего внимания»

Неишемически повышенные ВЧ тропонины при поступлении в ОНТ по **некардиальным** причинам

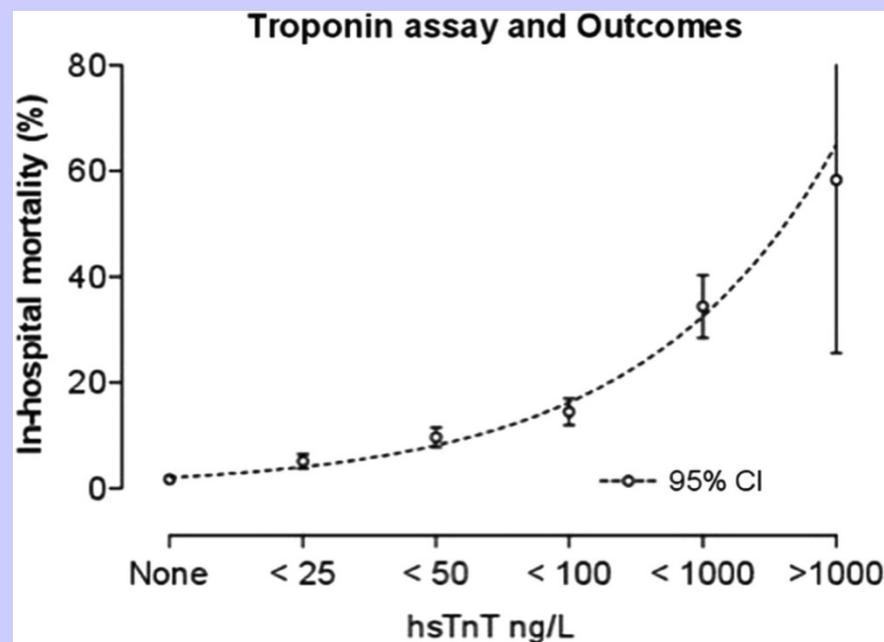
11132 поступлений в ОНТ
по не кардиальным причинам
hs-cTnT(14 нг/л) - 99ая процентиль

Пребывание в ОНТ (медиана)
при hscTnT > 14нг/л - 11,9 дней
при hscTnT < 14нг/л 5,1 дней

Внутригоспитальная смертность hscTn

< 25 нг/л -	5,1%
< 14 нг/л) -	1,9%
≥25 и <50 нг/л -	9,7%
≥50 и <100 нг/л -	14,5%
≥100 и <1000 нг/л -	34,4%
>1000 нг/л -	58,3%

Внутригоспитальная смертность



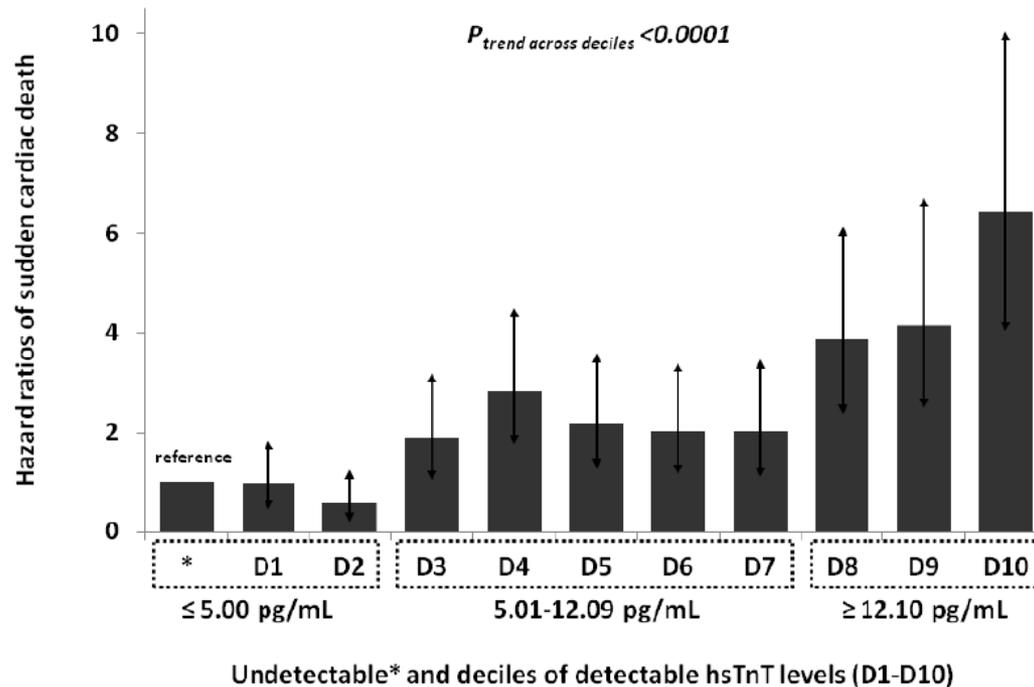
Courtney D et al., High-sensitivity troponin as an outcome predictor in acute medical admissions. Postgrad Med J. 2014 Jun;90(1064):311-6.

Неишемически повышенные ВЧ Тп - предиктор Внезапной Кардиальной Смерти

≤ 5,0 пг/мл

5,01-12,09 пг/мл

≥ 12,10 пг/мл



ВКС

~ 20% от

общей смертности,

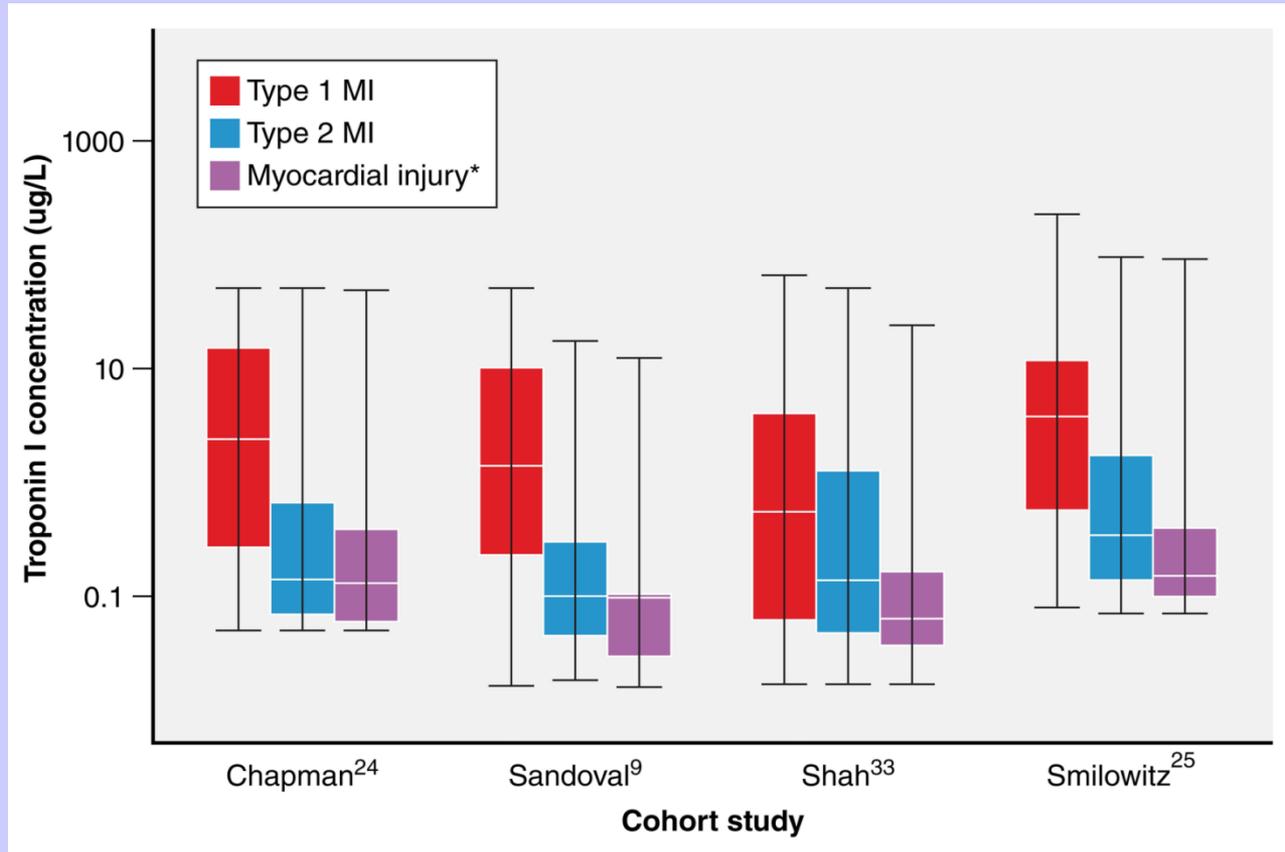
~ 50% от

от сердечно-сосудистой смертности

4431 амбулаторный пациент,
наблюдение 13 лет,
ВКС - 246 случаев

Отношение рисков внезапной кардиальной смерти

Диапазоны уровней ВЧ Тн при ИМ1, ИМ2 и ОНИМП результаты 4-х исследований

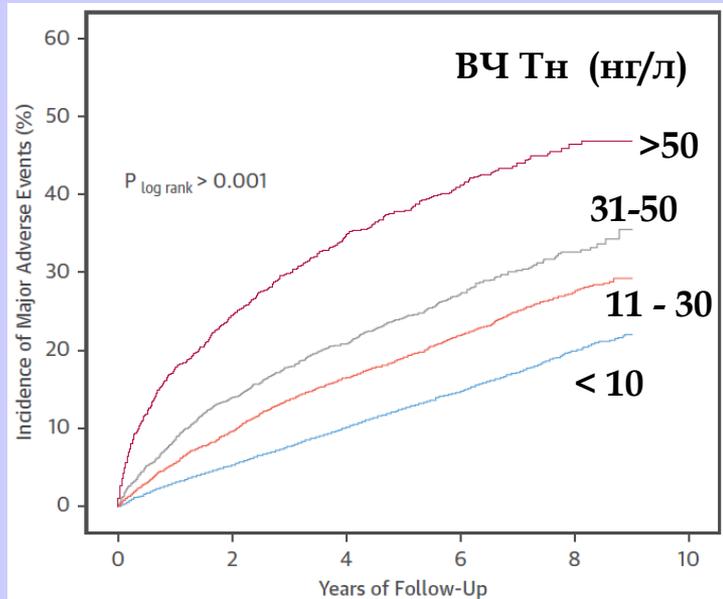


DeFilippis AP et al. Assessment and Treatment of Patients with Type 2 Myocardial Infarction and Acute Non-Ischemic Myocardial Injury Circulation. 2019 Aug 16

Риски, связанные с повышенными ВЧ тропонинами у пациентов, **выписанных без установленного диагноза**

Unexplained Troponin Elevation and Outcome

Главные неблагоприятные события



Общая смертность, ИМ,
Поступление с СН, инсульт

48872 пациентов, поступили
с подозрением на ОКС;
выписаны без установленного диагноза;
ВЧ Тн > 99-ой перцентили у 20,1% ;
наблюдение 5 лет (медиана)

**...более 15% пациентов с исходно
повышенным тропонином, которые
были выписаны без установленного
диагноза, связанного с тропонином,
в течение пяти лет или умерли, или
перенесли главные неблагоприятные
кардиоваскулярные события...**

«...more than 15% of patients with an initially elevated troponin who are discharged without a diagnosis related to their test results go on to die or have a major cardiovascular event in the next 5 years...»

«Когда острый миокардиальный некроз обнаруживается у пациентов, не имеющих очевидных признаков или симптомов ИМ, это часто приводит к когнитивному диссонансу и к разочарованию в тесте»

When acute myocardial necrosis is detected in patients without other obvious signs or symptoms of MI, it often leads to cognitive dissonance and frustration with the test.

Eggers KM, et al. J Am Coll Cardiol. 2019 Jan 8;73(1):1-9.

«Миокардиальное повреждение – это не доброкачественное состояние и не должно опошляться неуклюжим и бессмысленным термином «тропонинемия»

Myocardial injury is not a benign condition and should not be trivialized with awkward and nonsensical monikers such as ‘troponinemia’”

McCarthy CP et al. JAMA Cardiol. 2019 Aug 7.

У пациентов, поступающих с признаками ОКС,
ВЧ тропонины

ВЫЯВЛЯЮТ:

около 50 - 70% диагнозов

неишемическое миокардиальное повреждение

и **ПОВЫШАЮТ:**

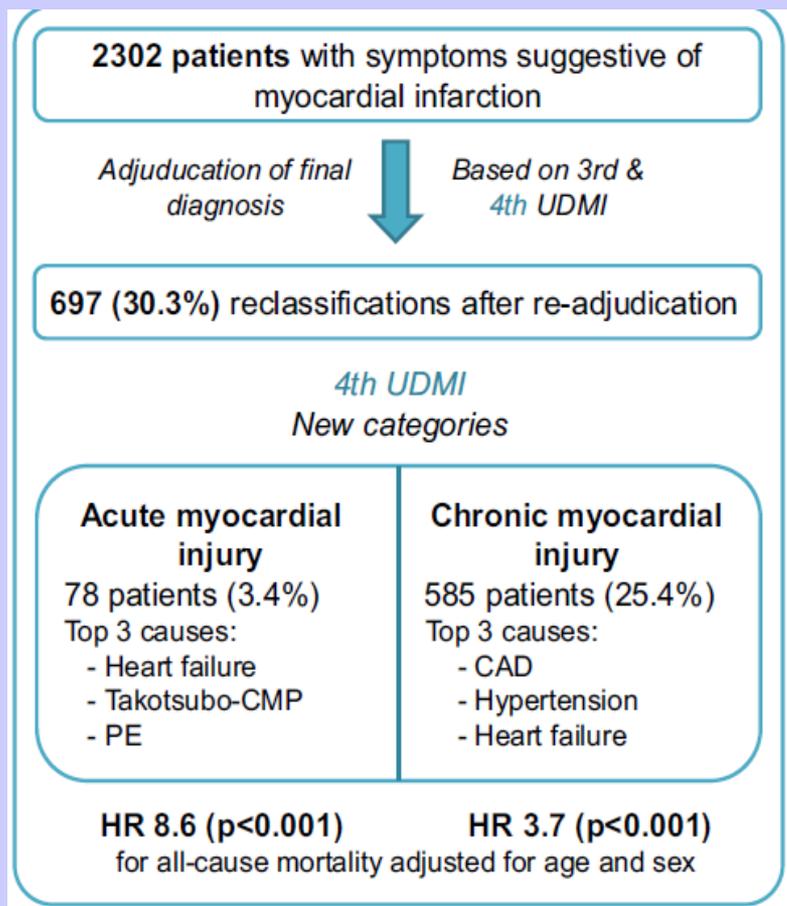
1. Количество диагнозов ИМБСТ

за счет снижения диагнозов нестабильная
стенокардия,

2. Количество диагнозов ИМ2

за счет снижения диагнозов ИМ1

С какими патологиями связаны острые и хронические неишемические миокардиальные повреждения



- 2302 пациентов с признаками ИМ, Исходные диагнозы согласно 3 ВОИМ
- С помощью критериев 4 ВОИМ было реклассифицировано 30,3% диагнозов.
- Среди 81,1% пациентов без ИМ:
 - **ОНИМП** – 3,4%; главные причины: сердечная недостаточность, кардиомиопатия Такоцубо, пульмонарная эмболия; *Отношение рисков общей смертности- 8,6*
 - **ХНИМП** – 25,4%; главные причины: заболевания коронарных артерий, гипертензия, сердечная недостаточность *Отношение рисков общей смертности- 3,7*

Неишемически повышенный ВЧ тропонин : скрининг в здоровой популяции? показание для превентивной терапии !(?)

High-Sensitivity Cardiac Troponin for Screening Large
Populations of Healthy People:

Is There Risk?

Clin Chem 57:4 537-539 (2011)

Fred S. Apple^{1,2*}

Circulating Troponin as Measured by a Sensitive Assay for
Cardiovascular Risk Assessment in Primary Prevention

David M. Leistner,¹ Jens Klotsche,² Lars Pieper,² Günter K. Stalla,³ Hendrik Lehnert,⁴ Sigmund Silber,⁵
Winfried März,⁶ Hans - Ulrich Wittchen,² and Andreas M. Zeiher^{1*} for the DETECT Study Group

Clinical Chemistry 58:1 (2012)

High-Sensitivity Cardiac Troponin
and Primary Prevention

An Important New Role*

JACC VOL. 68, NO. 25, 2016

Allan S. Jaffe, MD,^{a,b} R. Scott Wright, MD^a

Cardiac troponin: the next tool for
cardiovascular disease prevention in
ambulatory patients?

Heart Month 2017 Vol 0 No 0

Brendan M Everett

Clinical Chemistry 65:4
000-000 (2019)

Citation Classic

Technology Meets Opportunity:
High-Sensitivity Troponin Testing for Screening
Apparently Healthy Adults

James A. de Lemos^{1*}

ВЧ Тн: стратификация рисков в общей популяции

Специфичны
к ТнТн ТнI

Предикторы сердечно сосудистых
событий и исходов в общей
популяции

Снижаются при терапии
(статины, изменении образа
жизни, снижение веса)

Снижение параллельно
снижению кардиорисков

Улучшают оценку рисков,
проводимую шкалами
ECS SCORE и Фармингем

Снижают затраты за счет
увеличения количества
лет с улучшенным
качеством жизни



Farmakis D, Mueller C, Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population. Eur Heart J. 2020 Feb 2

Acute Coronary Syndromes

Early diagnosis of acute coronary syndrome

Hugo Katus^{1*}, André Ziegler², Okan Ekinçi^{3,4}, Evangelos Giannitsis¹,
Wendy Gattis Stough⁵, Stephan Achenbach⁶, Stefan Blankenberg⁷,
Martina Brueckmann^{8,9}, Paul Collinson^{10,11}, Dorin Comaniciu³, Filippo Crea¹²,
Wilfried Dinh^{13,14}, Grégory Ducrocq¹⁵, Frank A. Flachskampf¹⁶, Keith A. A. Fox¹⁷,
Matthias G. Friedrich^{18,19}, Kathy A. Hebert²⁰, Anders Himmelmann²¹,
Mark Hlatky²², Dominik Lautsch²³, Bertil Lindahl¹⁶, Daniel Lindholm²⁴,
Nicholas L. Mills²⁵, Giorgio Minotti²⁶, Martin Möckel²⁷, Torbjørn Omland²⁸, and
Véronique Semjonow²⁹

¹Medizinische Klinik III, University of Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg, Germany; ²Roche Diagnostics, Basel, Switzerland; ³Siemens Healthineers, Erlangen, Germany; ⁴University College Dublin, Dublin, Ireland; ⁵Campbell University College of Pharmacy and Health Sciences, Cary, NC, USA; ⁶Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany; ⁷Universitäres Herzzentrum, Hamburg, Germany; ⁸Boehringer-Ingelheim GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Germany; ⁹Faculty of Medicine Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany; ¹⁰St. George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK; ¹¹St. Georges, University of London, London, UK; ¹²Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy; ¹³Bayer AG Pharmaceuticals, Drug Discovery, Wuppertal, Germany; ¹⁴Department of Cardiology, HELIOS Clinic Wuppertal, University Hospital Witten/Herdecke, Wuppertal, Germany; ¹⁵Hôpital Bichat, Paris, France; ¹⁶Department of Medical Sciences, Clinical Physiology/ Cardiology, Uppsala University, Uppsala, Sweden; ¹⁷Centre for Cardiovascular Science, University and Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, UK; ¹⁸Departments of Medicine and Diagnostic Radiology, McGill University Health Centre, Montreal, Canada; ¹⁹Heidelberg University, Heidelberg, Germany; ²⁰GE Healthcare, Waukesha, WI, USA; ²¹Astra Zeneca R&D, Gothenburg, Sweden; ²²Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA; ²³Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA; ²⁴Department of Medical Sciences, Cardiology, Uppsala Clinical Research Center, Uppsala University, Uppsala, Sweden; ²⁵BHF Center for Cardiovascular Sciences, University of Edinburgh, Edinburgh, UK; ²⁶University Campus Bio-Medico, Rome, Italy; ²⁷Charité-Universitätsmedizin, Berlin, Germany; ²⁸Akershus University Hospital and University of Oslo, Oslo, Norway; and ²⁹Philips, Eindhoven, The Netherlands

Received 5 April 2017; revised 5 May 2017; editorial decision 19 July 2017; accepted 21 August 2017

The diagnostic evaluation of acute chest pain has been augmented in recent years by advances in the sensitivity and precision of cardiac troponin assays, new biomarkers, improvements in imaging modalities, and release of new clinical decision algorithms. This progress has enabled physicians to diagnose or rule-out acute myocardial infarction earlier after the initial patient presentation, usually in emergency department settings, which may facilitate prompt initiation of evidence-based treatments, investigation of alternative diagnoses for chest pain, or discharge, and permit better utilization of healthcare resources. A non-trivial proportion of patients fall in an indeterminate category according to rule-out algorithms, and minimal evidence-based guidance exists for the optimal evaluation, monitoring, and treatment of these patients. The Cardiovascular Round Table of the ESC proposes approaches for the optimal application of early strategies in clinical practice to improve patient care following the review of recent advances in the early diagnosis of acute coronary syndrome. The following specific 'indeterminate' patient categories were considered: (i) patients with symptoms and high-sensitivity cardiac troponin <99th percentile; (ii) patients with symptoms and high-sensitivity troponin <99th percentile but above the limit of detection; (iii) patients with symptoms and high-sensitivity troponin >99th percentile but without dynamic change; and (iv) patients with symptoms and high-sensitivity troponin >99th percentile and dynamic change but without coronary plaque rupture/erosion/dissection. Definitive evidence is currently lacking to manage these patients whose early diagnosis is 'indeterminate' and these areas of uncertainty should be assigned a high priority for research.

Keywords

Acute coronary syndrome • Troponin

Интерпретация ВЧ Тн: поступление с за грудиной болью.

**1. Признаки ишемии,
динамика повышения,
ВЧ Тн > 99 ой процентиля.
диагноз - ИМБСТ**

Katus H, Ziegler A, Ekinici O, Giannitsis E, Stough WG, Achenbach S, Blankenberg S, Brueckmann M, Collinson P, Comaniciu D, Crea F, Dinh W, Ducrocq G, Flachskampf FA, Fox KAA, Friedrich MG, Hebert KA, Himmelmann A, Hlatky M, Lautsch D, Lindahl B, Lindholm D, Mills NL, Minotti G, Möckel M, Omland T, Semjonow V.

Early diagnosis of acute coronary syndrome. Eur Heart J. 2017 Nov 1;38(41):3049-3055

Интерпретация ВЧ Тн: поступление с загрудинной болью.

2. ВЧ Тн < 99 ой процентиля и ниже предела детекции – низкий риск ОИМ, Такие пациенты кандидаты на выписку из ОНТ. Но такое решение м.б., преждевременным. Необходимы: анализ ЭКГ, определение риска согласно шкалам HEART, GRACE, TIMI; анализ симптомов некардиальной этиологии; в этой категории могут быть лица с нестабильной стенокардией.

Интерпретация ВЧ Тн: поступление с загрудинной болью.

3. ВЧ Тн < 99 ой процентиля и выше предела детекции – высокий риск развития ИМ, повышенный риск неблагоприятных исходов, связанный с уровнями ВЧ Тн. Нужны серийные измерения. Учитывать наличие: ренальной дисфункции, фибрилляции предсердий, кардиальной декомпенсации, пожилой возраст, коморбидности, позднее/раннее поступление, анализ ЭКГ: оценить целесообразность проведения имаджинга, эхокардиографии.

Такие пациенты не обязательно имеют ИМ, скорее – стабильное миокардиальное повреждение.

Общая смертность – высокая, более связана с коморбидностями, чем с ССЗ.

Интерпретация ВЧ Тн: поступление с загрудинной болью.

4. ВЧ Тн > 99 ой процентили, без динамики.

Ранее ли позднее поступление? При очень раннем - было недостаточно времени для манифестации динамики. При раннем - серийные измерения. При позднем - ВЧ-Тн выходит на плато (10-26% поздно поступивших не имеют дельты); рекомендуется имаджинг, ангиография и др. Если пациенты, у которых очень раннее или позднее поступление исключены: установить наличие других причин выхода ВЧ в кровоток (сердечная недостаточность, ренальная дисфункция, пульмонарная эмболия, аритмия, шок дефибрилляторов, контузия, миокардиты, кардиотоксичные агенты).

Такие пациенты не обязательно имеют

ИМ скорее - стабильное миокардиальное повреждение.

Общая смертность - высокая, более связана с коморбидностями, чем с ССЗ.

Katus H at al. Early diagnosis of acute coronary syndrome. Eur Heart J. 2017 Nov 1;38(41):3049-3055

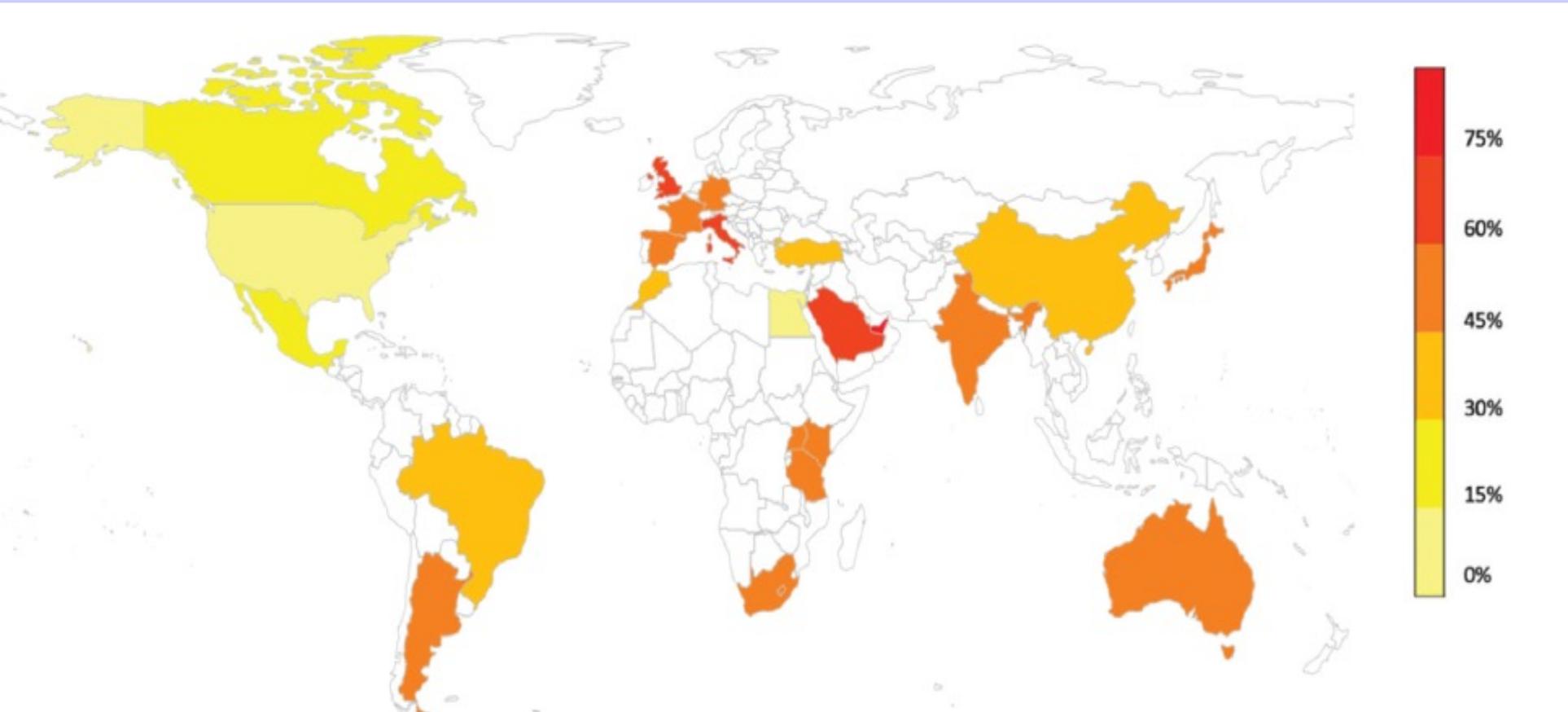
Интерпретация ВЧ Тн: поступление с загрудинной болью.

5. ВЧ Тн > 99 ой процентиля, с динамикой, но без разрыва/эрозии/растрескивания бляшки

Пациенты с ИМ 2 типа.

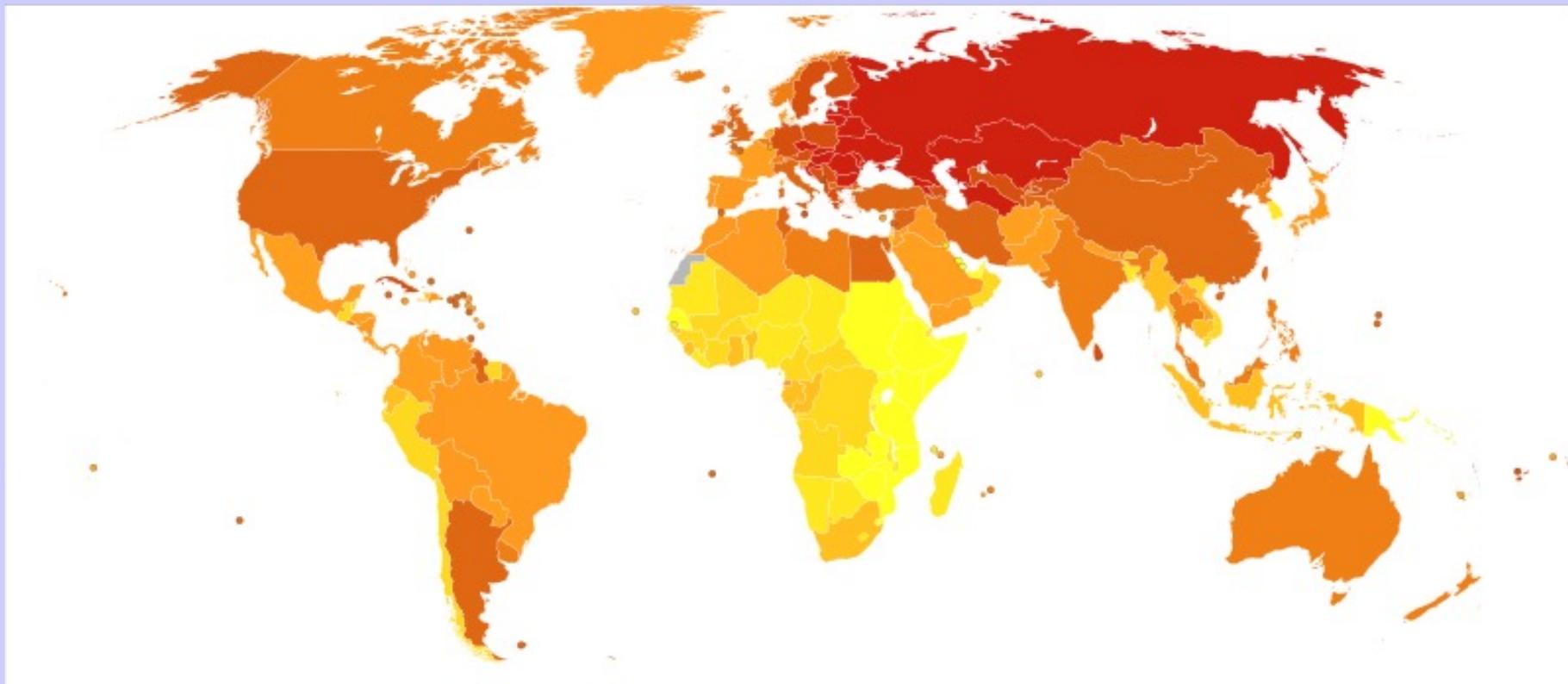
Нарушение баланса поступления/потребления кислорода вне зависимости от наличия/отсутствия обструктивных коронарных повреждений. Для дифференциальной диагностики пациентов с эрозией бляшки, развитием тромба и микроэмболизацией необходима информация о коронарной анатомии; рекомендуется инвазивный имаджинг (оптическая когерентная томография). Дифференция ИМ 2 от ИМ 1 важна, так как ИМ 2 связан с более высокой смертностью и более неблагоприятным прогнозом, чем ИМ 1.

Глобальное применение высокочувствительных тропонинов (%) и 4-го всеобщего определения ИМ



Anand A et al. Global Adoption of High-Sensitivity Cardiac Troponins and the Universal Definition of Myocardial Infarction. Clin Chem. 2019 Jan 9.

Смертность от ИБС



Deaths from Ischaemic heart disease in 2012, WHO

Table 2 Age-standardised meanst of CVD biomarkers in KYH and Tromsø 7

	Россия		Норвегия		P value for difference
	KYH		Tromsø 7		
	N	Mean (95% CI)	N	Mean (95% CI)	
Men					
Total cholesterol (mmol/L)	1700	5.26 (5.21, 5.31)	8302	5.46 (5.44, 5.48)	<0.001
HDL-cholesterol (mmol/L)	1700	1.34 (1.32, 1.36)	8301	1.37 (1.36, 1.38)	0.002
LDL-cholesterol (mmol/L)	1700	3.44 (3.39, 3.48)	8302	3.70 (3.67, 3.72)	<0.001
Triglycerides (mmol/L)‡	1700	1.45 (1.41, 1.49)	8302	1.54 (1.52, 1.55)	<0.001
hsCRP (mg/L)‡	1700	1.42 (1.35, 1.49)	8302	1.06 (1.04, 1.08)	<0.001
NT-proBNP (pg/ml)‡	1700	54.7 (52.4, 57.2)	650	35.3 (32.5, 38.4)	<0.001
hs-cTnT (ng/L)‡	1700	7.59 (7.42, 7.77)	645	5.23 (5.01, 5.46)	<0.001
Women					
Total cholesterol (mmol/L)	2346	5.50 (5.46, 5.54)	9253	5.53 (5.51, 5.55)	0.138
HDL-cholesterol (mmol/L)	2346	1.61 (1.59, 1.63)	9253	1.72 (1.71, 1.73)	<0.001
LDL-cholesterol (mmol/L)	2346	3.54 (3.50, 3.58)	9253	3.56 (3.54, 3.58)	0.569
Triglycerides (mmol/L)‡	2346	1.30 (1.27, 1.32)	9253	1.18 (1.16, 1.19)	<0.001
hsCRP (mg/L)‡	2346	1.37 (1.32, 1.43)	9253	1.03 (1.01, 1.05)	<0.001
NT-proBNP (pg/ml)‡	2342	71.0 (68.9, 73.1)	762	56.5 (53.3, 59.8)	<0.001
hs-cTnT (ng/L)‡	2342	5.93 (5.83, 6.02)	758	3.58 (3.47, 3.69)	<0.001

В России высокая сердечно-сосудистая смертность связана с нешемическими миокардиальными повреждениями

В РФ сердечно-сосудистая смертность (возраст 35-69 лет) в 8 раз выше, чем в Норвегии. Уровни маркеров, связанных с ишемией (О-Х, Х-ЛПВП, Х-ЛПНП и ТГ) в обеих популяциях сходны. В РФ, по сравнению с Норвегией, повышены биомаркеры неишемических повреждений: ВЧ СРБ, NT-proBNP и ВЧ ТнТ.

Детектируемый ВЧ ТнТ: у 98,6% лиц в РФ и у 64,4% в Норвегии.

Lakunchykova O, et al. Why does Russia have such high cardiovascular mortality rates? Comparisons of blood-based biomarkers with Norway implicate non-ischaeamic cardiac damage. *J Epidemiol Community Health.* 2020 ; 74(9):698-704

Диагностика ИМБСТ с помощью ВЧ Тропонина I PATHFAST, Алгоритм 0 – 1 ч

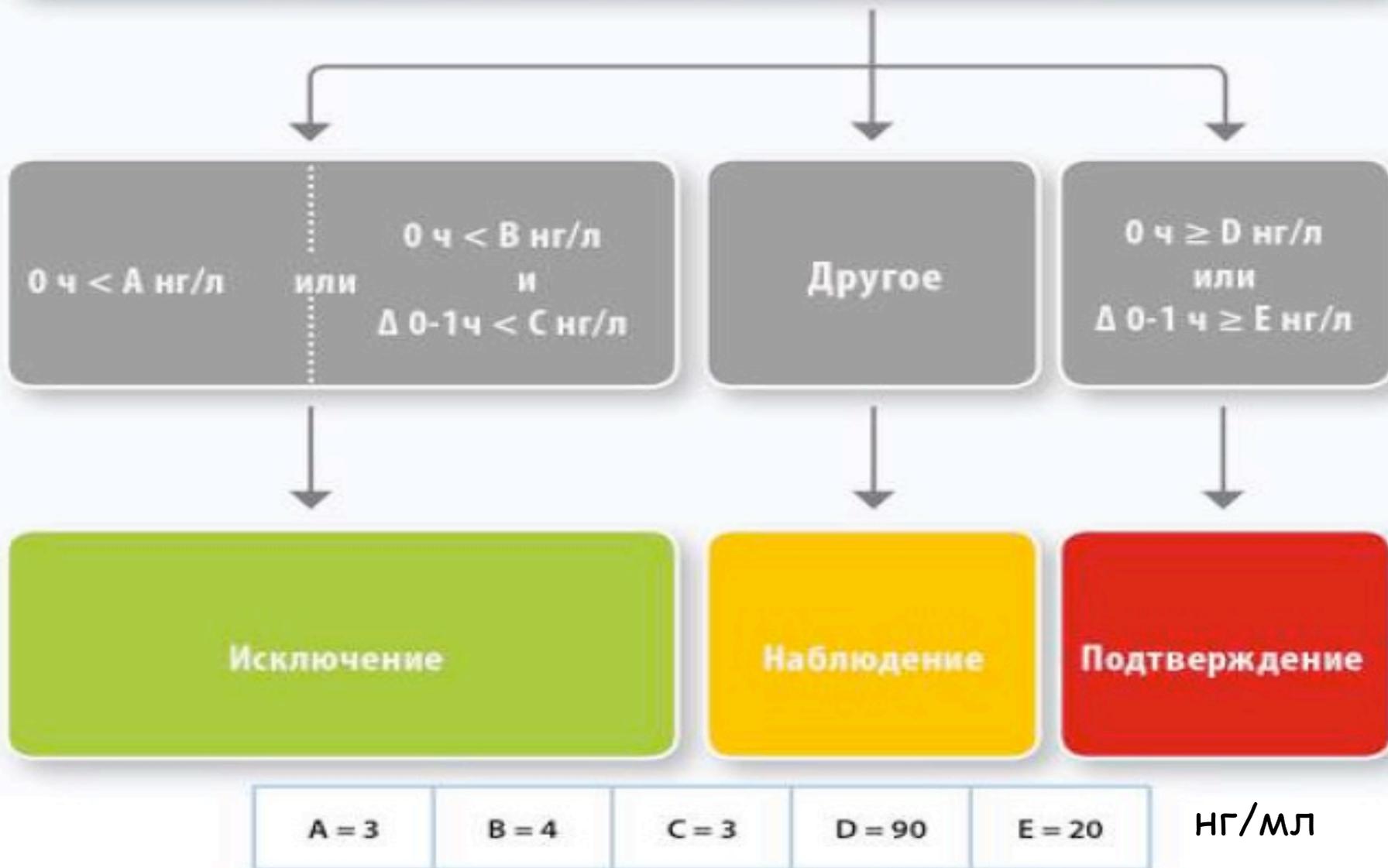
Гендерные значения 99-го перцентиля для PATHFAST™ hs-cTnI

Пол	Кол-во	Гендерные значения 99го перцентиля (нг/л)	% концентраций, подающихся измерению > LoD
Общее	734	27.9	n= 487 (66.3%)
Мужчины	382	29.7	n= 301 (78.8%)
Женщины	352	20.3	n= 186 (52.8%)

Гендерные значения 99-го перцентиля и число здоровых успытуемых, поддающихся измерению между LoD и 99-м перцентилем после исключения лиц с аномальными NT-proBNP, HbA1c и eGFR

Схематическое изображение алгоритма подтверждения и исключения диагноза

подозрение на ОИМ без подъема сегмента ST



Исключение ОИМ без подъёма сегмента ST при последовательных измерениях на **PATHFAST™ hs-cTnI** в течение одного часа

$0 \text{ ч} \leq B$ (сTnI, нг/л)	$\Delta 0-1 \text{ ч} \leq C$ (сTnI, нг/л)	NPV, % (95% CI)	Чувствительность, % (95% CI)	Специфичность, % (95% CI)
4	3	99.7 (98.8, 100.0)	99.1 (96.9, 99.9)	58.1 (54.9, 61.2)

нг/мл

Подтверждение ОИМ без подъёма сегмента ST при последовательных измерениях на **PATHFAST™ hs-cTnI** в течение одного часа

$0 \text{ ч} \geq D$ (сTnI, нг/л)	$\Delta 0-1 \text{ ч} \geq E$ (сTnI, нг/л)	PPV, % (95% CI)	Чувствительность, % (95% CI)	Специфичность, % (95% CI)
4	3	99.7 (98.8, 100.0)	99.1 (96.9, 99.9)	58.1 (54.9, 61.2)

нг/мл

Неишемическое миокардиальное повреждение

hsTnI при поступлении:

Мужчины > 29,7 нг/л

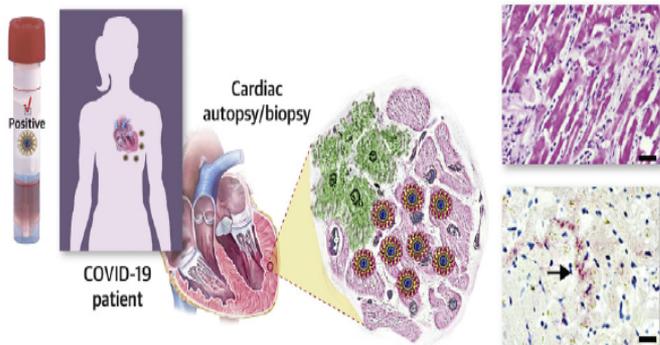
Женщины > 20,3 нг/л

**при отсутствии динамики
повышения в течение 1 ч**

**Высокочувствительные тропонины
в диагностике кардиальных осложнений
при COVID-19**

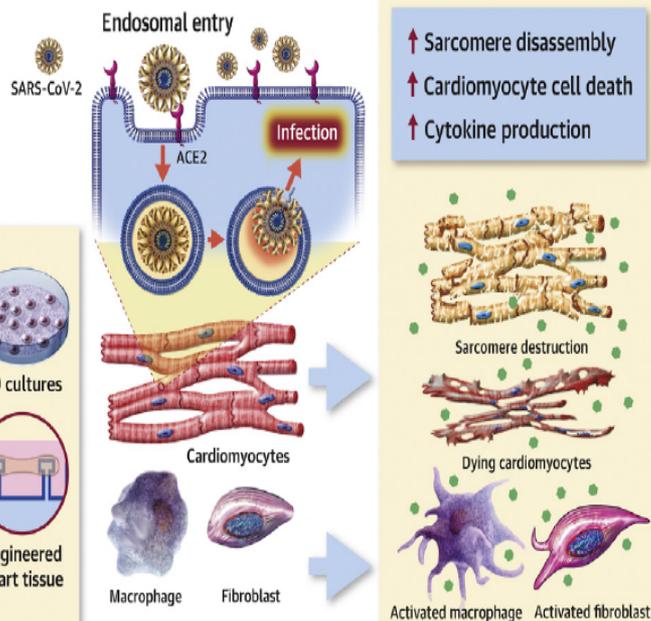
COVID-19: цитокиновый шторм в миокарде

VISUAL ABSTRACT



HIGHLIGHTS

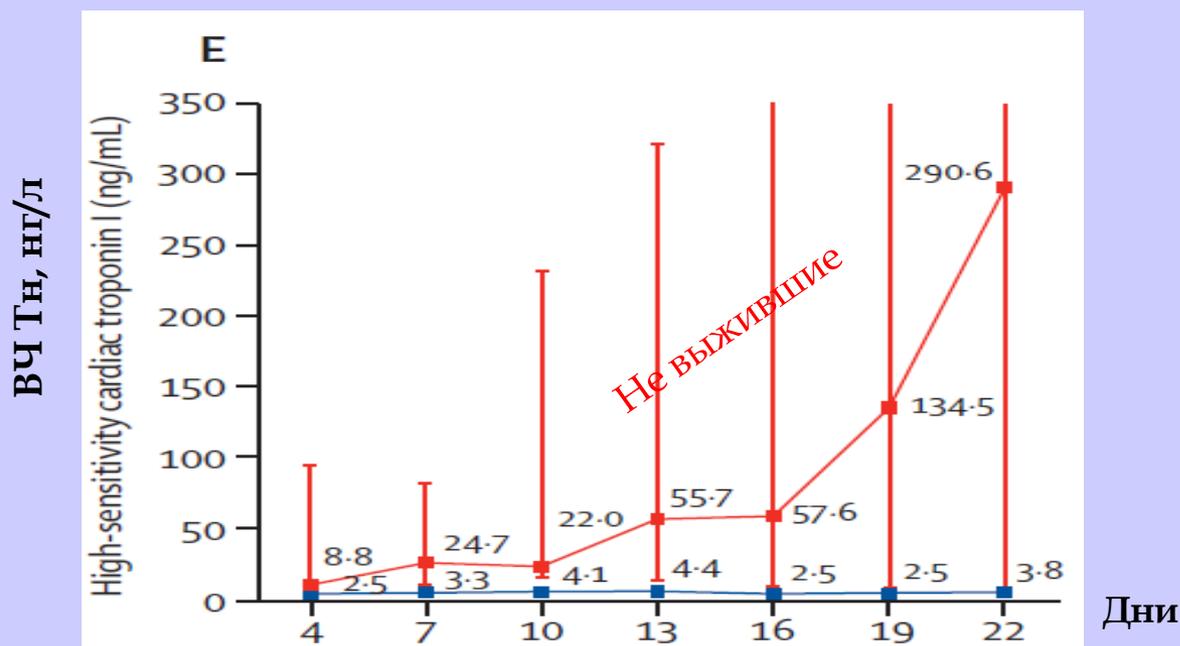
- SARS-CoV-2 directly infects cardiomyocytes in patients with COVID-19 myocarditis and does not infect cardiac macrophages, fibroblasts, or endothelial cells.
- COVID-19 myocarditis is characterized by a myeloid-rich inflammatory infiltrate.
- SARS-CoV-2 infects cardiomyocytes through an ACE2 and endosomal cysteine protease dependent pathway.
- Infection of hPSC-derived cardiomyocytes and engineered heart tissues show that cytokine production, sarcomere disassembly, and cell death were a direct consequence of cardiomyocyte infection.
- SARS-CoV-2 reduces cardiomyocyte contractility through sarcomere breakdown and cardiomyocyte cell death.



Bailey AL et al. SARS-CoV-2 Infects Human Engineered Heart Tissues and Models COVID-19 Myocarditis. *bioRxiv* 2020 Nov 5:

Кардиальные осложнения COVID-19: прямое инфицирование миокарда и развитие в нем вируса или системное воспаление и/или тромбоз. Показано, что COVID-19 инфицирует кардиомициты, вызывает в них цитокиновый шторм, диссоциацию саркомеров, снижение сократимости и смерть кардиомицитов 51

Динамика ВЧ Тн при COVID-19

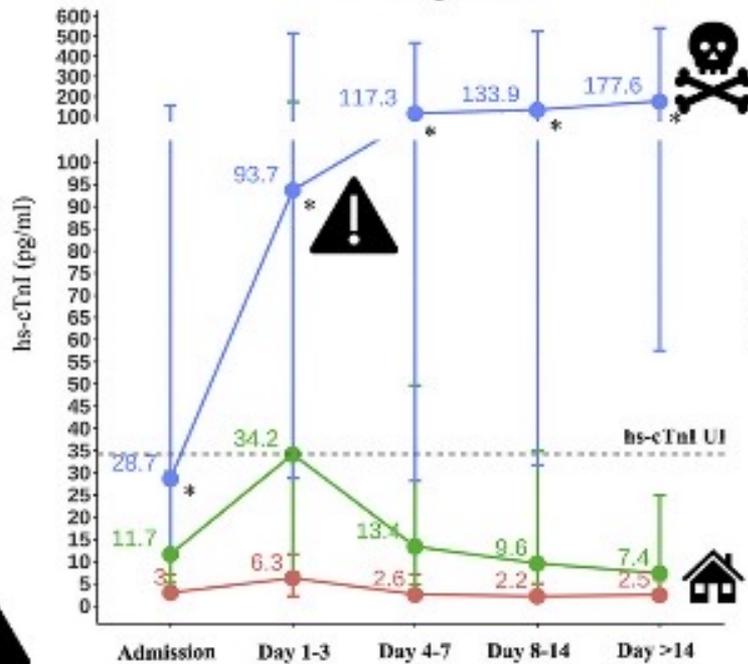


Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020, 28;395(10229):1054-1062.

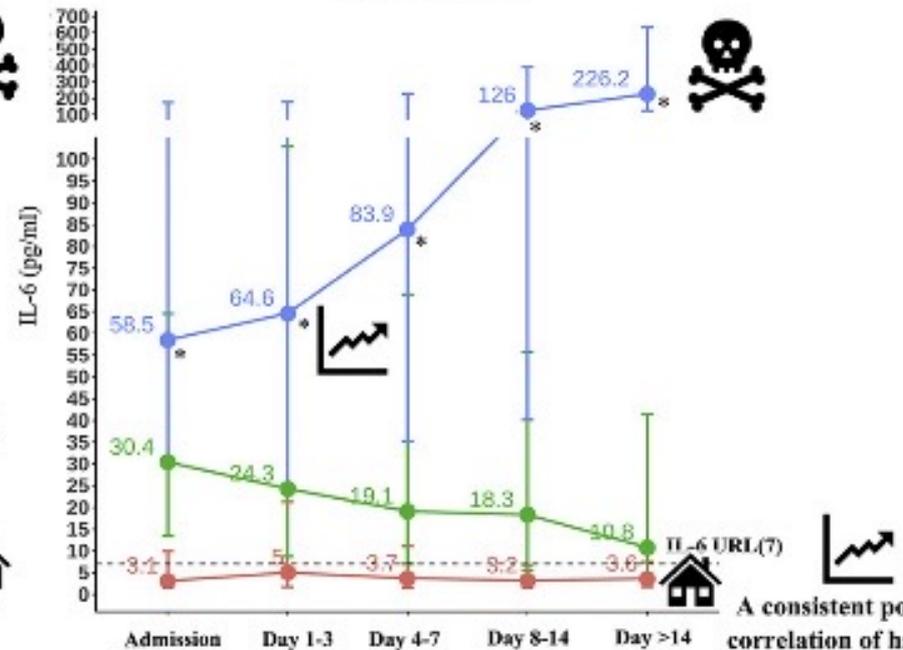
COVID-19: диагностическое и прогностическое значение динамики ВЧ Тн и ИЛ-6.

2068 COVID-19 patients admitted to hospital

Marker of cardiac injury
Hs-Troponin I



Marker of inflammation
Interleukin-6



Increased TnI levels beyond day 3 since admission portends poor prognosis

Days since admission

Days since admission

A consistent positive correlation of hs-cTnI with IL-6 along hospitalization could suggest nonspecific cytokine-mediated cardiotoxicity

● Non-critically ill patients ● Critically ill patients (survivors) ● Critically ill patients (non-survivors)

COVID-19: ИМСТ при обструктивных и не обструктивных повреждениях коронарных артерий

Мета-анализ, N=161

При COVID-19 - спектр ССЗ: ИМСТ и «имитаторы» ИМСТ: миокардит, кардиомиопатия Такоцубо, и др.

Исследования: **ИМ ST** с обструктивными и **не** обструктивными заболеваниями коронарных артерий (ангиография).

Обструктивные заболевания коронарных артерий, (ОЗКА) имели -83%. **не-ОЗКА- 13%**.

При ИМСТ с не-ОЗКА:

- более диффузный подъем ST, чем при ОЗКА (10% против 1%);
- диффузная аномалия движения стенки ЛЖ (23% против 3%).

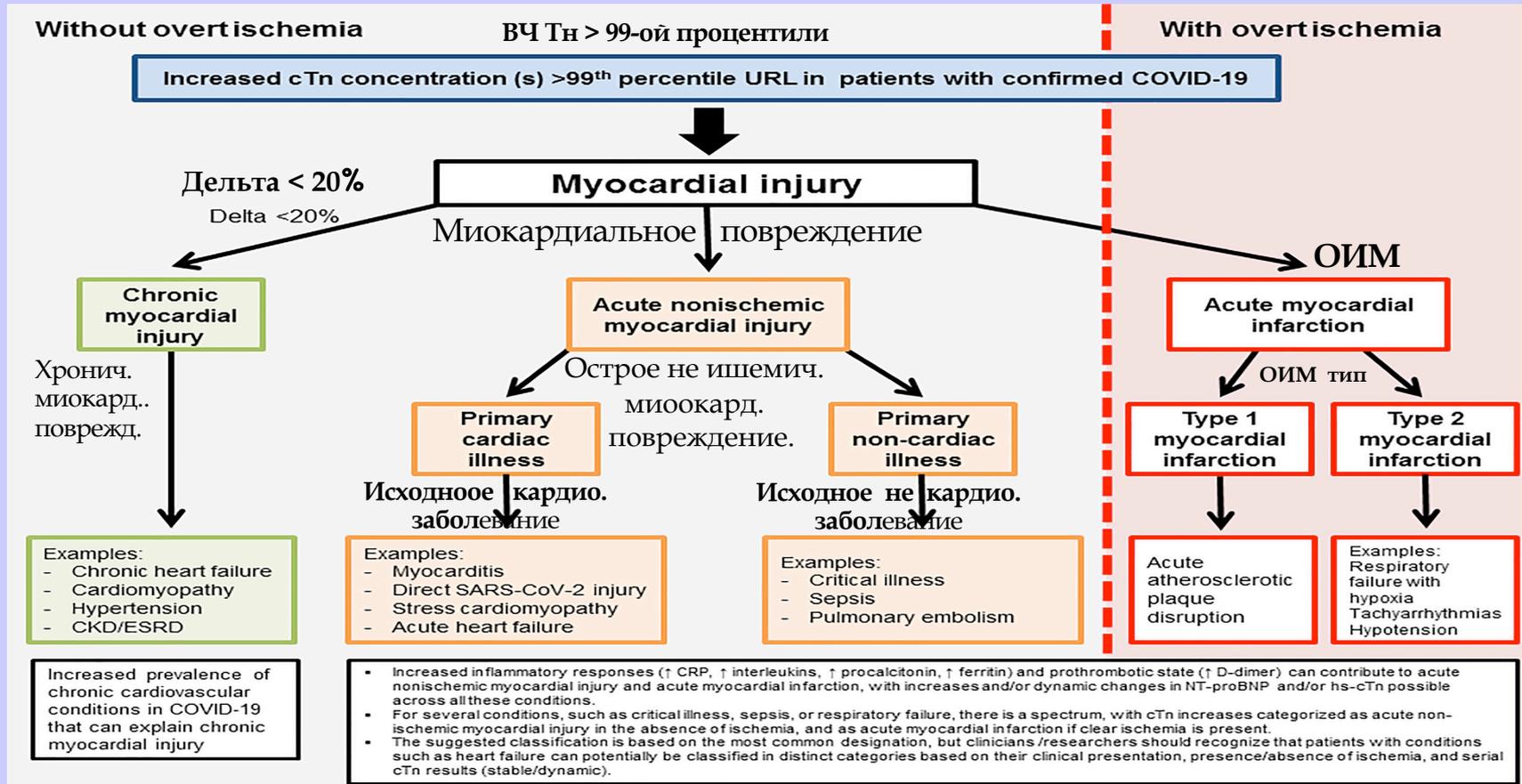
Внутригоспитальная летальность в обеих группах - 30%.

- В целом, относительно большая доля пациентов
- С ИМ с подъемом ST сегмента имела не обструктивные повреждения коронарных артерий.

Без ишемии

COVID-19: Алгоритм ВЧ Тн измерений

С ишемией



Иммунохемилюминесцентный анализатор PATHFAST®



Точное количественное измерение:
Высокочувствительный тропонин I
в цельной крови, сыворотке и плазме
за 15 минут

Один анализ – один картридж
6 каналов для одновременного
измерения в режиме «произвольный
выбор»

Другие измеряемые параметры:
Пресепсин

Кардиомаркеры:
высокочувствительный СРБ, КК-МБ,
Миоглобин, NTproBNP, Д-димер.
Диагностика беременности: ХГЧ

ДИАКОН

**Мы работаем
больше,
чтобы вы
сомневались
меньше**



sale@diakonlab.ru
www.diakonlab.ru

**142290, Пушкино,
МО, ул. Грузовая 1а.
Тел.: (495) 980 6339; 980 6338.
Тел\факс: (495) 980 6679**