



НОРМИРОВАННЫЙ ПУТЬ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА Зав. лабораторией АНО "ВЕРА" Б.А. Никулин

Критерии диагностики острого инфаркта миокарда представлены соответствующими клиническими симптомами, характерными ЭКГ-изменениями и повышением кардиальных протеинов в сыворотке или плазме.

До недавнего времени лабораторная диагностика острого инфаркта миокарда зависела, главным образом, от измерения активности СК и СК-МВ, но обнаружено, что эти измерения часто не детектируют малые, нетрансмуральные инфаркты (без-Q-инфаркты). Более того, диагностическая чувствительность этих маркеров значительно ниже на ранних этапах приступа, чем у миоглобина, тогда как диагностическая специфичность их сопоставима. Кроме того, измерение миоглобина показывает реперфузию коронаров в первые 2 часа после начала фибринолитической терапии.

По сравнению с измерением каталитической активности СК-МВ, иммунохимическое определение СК-МВ (как СК-МВ концентрации или СК-МВ-mass) обладает значительно большей диагностической чувствительностью, особенно на ранней стадии заболевания. В противоположность измерению иммунного ингибирования названных маркеров, определение концентрации не дает ложно-положительных высоких значений, если в сыворотке присутствуют другие изоэнзимы (СК-ВВ) или изоформы (т.е. макро-СК). Анализ СК-МВ активности является очень нечувствительным в диапазоне приближения к 10 Е/л. По сравнению с анализом концентрации, детекция измеряемого нарастания СК-МВ задерживается. Замечено, однако, что СК-МВ образуется не только в сердечной мышце, но и в скелетных мышцах. По этой причине данный маркер не является параметром, специфичным для миокарда.

Измеряемыми высоко специфичными для миокарда параметрами можно определить компоненты тропонинового комплекса. Тропонин I, также как и Тропонин T, значительно отличаются по аминокислотной последовательности в сердечной и скелетных мышцах. Это делает возможным получить специфичные антитела против кардиальных изоформ тропонинов T и I и использовать их в тест-системах.

СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗМЕРЕНИЙ cTnI И cTnT У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПО ДАННЫМ J Mair e.a. 1996, Clinica Chimica Acta v.245 pp19-38.

cTnI	cTnT
Существует в 3-х изоформах с уникальными структурами: в медленных скелетных мышцах, в быстрых скелетных мышцах, в миокарде. Разница между изоформами миокарда и скелетных мышц - до 40 а/к.	Существует в различных изоформах с уникальными структурами в медленных скелетных мышцах и быстрых скелетных мышцах - /12/, в миокарде /2/ Разница между изоформами миокарда и скелетных мышц в 6-11 а/к
TnI- ингибитор АТФ-азной активности актомиозина	TnT- связывает тропониновый комплекс с тропомиозином.
В противоположность TnT , cTnI не экспрессируется в скелетных мышцах ни на одной из стадий онтогенеза.	СТnТ экспрессируется в скелетных мышцах плода и при регенерации скелетных мышц, а также у пациентов с дерматомиозитом.

У пациентов с Q и без Q- инфарктом миокарда не выявляется значимых различий между сTnT и сTnI. В первые несколько часов концентрации этих маркеров растут параллельно. При ранней реперфузии пиковые значения тропонинов достигаются раньше, чем без нее.	
	Увеличение концентрации сTnT идет дольше, пик приходится на 3-4 сутки, а на 7 день чувствительность выше, чем для сTnI

Тропонин I и Тропонин T являются компонентами сократительного аппарата и, поэтому структурно связанными белками кардиомиоцитов. Тогда как растворенные в цитозоле белки (миоглобин) относительно быстро вымываются из зоны некроза, деструкция сократительного аппарата более продолжительна во времени, так что увеличение уровня тропонина определяется до 8-10 дней после острого приступа.

Измерение сердечного тропонина I и тропонина T делает возможным определение микронекроза миокарда, что может происходить в случае неста-бильной стенокардии. Такие повышения концентрации тропонина имеют высокое прогностическое значение (по отношению к инфарктам и смерти), что делает возможным оценивать степень риска пациентов со стенокардией. Диагностическая оценка этих методов включает серийные исследования у пациентов с острым инфарктом миокарда и пациентов со стенокардией в сравнении с определением миоглобина, СК-МВ-mass и других лабораторных тестов.

Таблица. Диагностическая чувствительность и специфичность лабораторных тестов при инфаркте миокарда.

Патология, лабораторный тест	Чувствительность, %	Специфичность, %
Инфаркт миокарда		
Аспаратаминотрансфераза	89-97	48-88
Креатинкиназа общая	98-100	57-88
через 4 часа	20	89
через 10 часов	59	83
Креатинкиназа МВ	94-100	98-100
через 4 часа	16	87
через 10 часов	53	87
Креатинкиназа МВ (mass)	94-100	98-100
через 4 часа	49	94
через 10 часов	76	79
ЛДГ общая	87	88
ЛДГ I	40-90	85
Миоглобин	75-95	70
Тропонин T	>98	80
через 4 часа	50	100
через 10 часов	100	100
через 7 суток	84	100
Тропонин I	>98	95

Таблица 2. Временные интервалы диагностической значимости исследования изменений маркеров ОИМ.

Показатель	Начало увеличения активн., час	Максимум увеличения активн., час	Возвращение к норме, сутки	Кратность увеличения
АСТ	5-6	24-48	4-7	2-20
СК	2-4	24-36	3-6	3-30

СК-МВ	2-4	12-18	2-3	До 8
ЛДГ	8-10	48-72	6-15	До 8
ЛДГ1	8-10	30-72	7-20	До 8
Миоглобин	0,5-2	6-12	0,5-1	До 20
Тропонин Т	3,5-10	12-18	7-14	До 300
Тропонин I	4-10	18-30	5-10	До 300

Таблицы показывают диагностическую чувствительность лабораторных методов при остром инфаркте миокарда в зависимости от длительности симптомов. Обнаружено, что диагностическая чувствительность всех параметров при ИМ зависит от длительности болевого приступа. Если боль отмечалась в течение 4-6 часов, уровень миоглобина повышается у всех пациентов с острым инфарктом миокарда, тогда как СК-МВ/mass увеличивался у 83% и тропонин - у 50%. Общая чувствительность для трех параметров становится 98%. Миоглобин - первый из трех растет и потом возвращается к отсекающему значению на второй день, тогда как СК-МВ/mass нормализуется между 3 и 4 днем, а тропонин I между 6 и 8 днем. Тропонин I достигает максимума на второй день. Это максимальное значение в 30-50 раз превышает отсекающее. Величина отклонения от отсекающего значения для тропонина I больше, чем для миоглобина (8-10 раз) или СК-МВ/mass (14-36). Пациенты, леченные с применением чрезкожной баллонной ангиопластики показывают более резкое увеличение всех маркеров, чем те, кто получает тромболитическую терапию и консервативно леченные без нее. У больных со стабильной стенокардией может повышаться уровень миоглобина и СК-МВ/mass, и отсутствовать изменение уровня сердечных тропонинов, что является дифференциально диагностическим критерием.

У пациентов с нестабильной стенокардией может быть отмечено повышение значений тропонина I и СК-МВ/mass, тогда как миоглобин не изменяется. Миоглобин, СК-МВ/mass и тропонин I показывают высокую чувствительность (98%) в распознавании острого инфаркта миокарда, в то же время кинетика их изменений различна. Значения миоглобина нормализуются на 2 день после приступа, СК-МВ/mass - между 3 и 4 днем, а тропонина I - между 6 и 8 днем. Если набор симптомов неизвестен, то динамика этих трех параметров и согласование ее по каждому в отдельности делает возможным заключение о характере клинической картины.

Еще недавно многие медицинские центры в практике использовали оценку динамики ферментов СК и СК-МВ с интервалами 4-8 часов. Сейчас доступность иммунохимического определения миоглобина, СК-МВ/mass, тропонина I имеет несколько преимуществ. Время, необходимое для анализа коротко, имеются условия для определения единичного образца. Более того, исследования обеспечивают новые возможности в диагностической чувствительности и специфичности, контроле лечения, оценке риска в развитии заболевания, последующих особенностях нестабильной стенокардии. Имея в виду различия в кинетике этих маркеров инфаркта миокарда, необходимо четкое согласование времени забора крови у пациента. Стандартный подход:

- * забор крови при поступлении в центр;
- * через 2 часа после начала болевого симптома;
- * через 4 часа;
- * через 8 часов;
- * затем ежедневно в течение 8 дней для контроля лечения и определения прогноза заболевания.

Важное значение в оценке результатов лабораторных исследований имеет использование различных алгоритмов. Их применение особенно оправдано при оценке больших комплексов лабораторных анализов.

Диагностические алгоритмы бывают двух типов: алгоритмы, используемые для диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний; алгоритмы, применяемые лабораторией для того, чтобы решить задачи, поставленные клиницистом; например, клиницист просит установить причину гипокоагуляции у пациента или выяснить, нарушена ли функция симпатoadреналовой системы.

Кроме этого алгоритмы могут быть использованы для оценки результатов лабораторных исследований. Необходимо подчеркнуть, что алгоритмы оценки результатов исследования следует рассматривать как один из методических приемов, позволяющих клиницисту учесть все многочисленные параметры, а не как способ их однозначного клинического трактования. Необходимо помнить, что

1. диапазоны референтных величин являются статистическими величинами 95% популяции, и отклонения за пределы диапазона не обязательно говорят о наличии патологии; результаты анализа могут уложиться в пределы референтных величин, но они будут выше базовых цифр (нормальных величин) для данного пациента; поэтому в некоторых случаях надо проводить серию анализов, чтобы получить представление относительно имеющихся результатов;
2. диагноз никогда не ставится по одному результату исследования; необходимо установить тенденцию изменения полученных результатов; отклонение сразу в нескольких показателях всегда более достоверны и значимы, чем отклонения только одного показателя; если отклонения в двух или трех тестах характерны для данной патологии, то это с большей вероятностью подтверждает диагноз, чем если имеется отклонение только одного показателя;
3. чем больше степень отклонения результата от референтной величины, тем выше достоверность наличия патологии или это свидетельствует о том, что имеющаяся патология весьма значительна;
4. правило Остера: если больной моложе 60 лет, то постарайтесь объяснить патологические результаты одной причиной, если этого не удастся, то ищите вторую причину;
5. патологические результаты должны быть повторены, чтобы подтвердить их и определить тенденцию их изменений;
6. результаты лабораторных анализов, полученные даже в самых лучших лабораториях не являются абсолютными (т.е. не обладают 100% чувствительностью, специфичностью, предсказательной ценностью), в любом конкретном случае они могут ввести клинициста в заблуждение.

Использование приведенных подходов к оценке результатов лабораторных исследований существенно усиливает методический уровень клинической практики, помогая точнее оценить вероятность того или иного события. С точки зрения методологии постановки диагноза данные лабораторных анализов позволяют клиницисту превратить свои предположения (признаки) о наличии заболевания в характерные симптомы, характерные симптомы в патогномоничные, а патогномоничные в специфические. Симптом отличается от признака тем, что, получив диагностическую «загрузку» (лабораторная информация), позволяет судить о пораженном органе, характере патологического процесса или о степени нарушения функции. Выявление отдельных симптомов, и синдромов, их изменений во времени, сопоставление этих данных с эталонным описанием болезни являются методологической основой установления диагноза.

Одна из наиболее важных функций врача-лаборанта - интерпретация патологических лабораторных результатов исследований. Часто клиницисты, назначающие целую серию лабораторных исследований своим пациентам, сталкиваются с огромными, приводящими в замешательство, набором цифр, которые трудно оценить. Врач-лаборант должен не только объяснить патологические результаты, но и подсказать, какие еще исследования необходимо провести пациенту, чтобы подтвердить или опровергнуть диагноз (Tanker , 1987; Statlan, 1988).

Врача-лаборант должен сам выявлять патологические результаты и приложить силы и знания к их объяснению даже без запроса о консультации. Если необходимо объяснить некоторые патологические результаты, какие-то исследования активно повторяются, или заказывают какие-то дополнительные, чтобы оценить состояние пациента. Обычно необходимо обращать внимание на результаты которые не вписываются в общую картину, не коррелируют друг с другом. В большинстве случаев эти результаты совпадают, будучи истинно положительными (болезнь есть и тест ее подтверждает) или истинно отрицательными (болезни нет и тест ее исключает). Однако результаты могут быть и ложноотрицательными (болезнь есть, но тест ее исключает), и ложноположительными (болезни нет, но тест ее подтверждает). Вероятность положительного результата диагностического теста в присутствии болезни называется чувствительностью метода, а вероятность отрицательного результата в отсутствии болезни — его специфичностью.

Критерии оценки результатов лабораторных исследований.

Критерии	Болезнь есть	Болезни нет
Тест положительный	a - истинно положительный	b – ложно положительный
Тест отрицательный	c – ложно отрицательный	d - истинно отрицательный
Априорная вероятность болезни	$(a+c)/(a+b+c+d)$	
Диагностическая чувствительность (ДЧ)	$a/(a+c)$ = доля истинно положительных тестов среди больных	
Диагностическая специфичность (ДС)	$d/(b+d)$ = доля истинно отрицательных тестов среди здоровых	
Предсказательная ценность положительного теста	$a/(a+b)$ = доля истинно положительных тестов среди всех положительных тестов	
Предсказательная ценность отрицательного теста	$d/(d+c)$ = доля истинно отрицательных тестов среди всех отрицательных тестов	
Диагностическая эффективность метода	$(a+d)/(a+b+c+d)$ = доля истинных результатов среди всех результатов теста	

Проанализируем как могут быть использованы эти критерии у больных с инфарктом миокарда (ИМ). Диагностическая чувствительность теста определяет вероятность положительного результата и показывает, с какой степенью уверенности можно ожидать положительный результат теста у больных:

ДЧ=количество больных с ИМ, имеющих положительный результат теста/
количество всех больных с ИМ;

ДС=количество неинфарктных пациентов, имеющих отрицательный результат/количество всех протестированных неинфарктных пациентов

Для клинициста важнейшее значение имеет проблема - как велика вероятность того, что ИМ имеется на самом деле, если результат теста положительный, или с какой надежностью можно исключить поражение миокарда, если тест отрицательный. На эти вопросы можно ответить используя предсказательную ценность положительного теста (ПЦП) и предсказательную ценность отрицательного теста (ПЦО).

ПЦП = количество больных с ИМ с положительным результатом теста/количество больных с ИМ с положительным результатом теста + неин-фарктные больные с ложноположительным результатом теста

ПЦО = количество больных неинфарктных больных с отрицательным результатом теста/количество всех отрицательных результатов (т.е. отрицательные + ложноотрицательные)

В таблице 5 приведены диагностические критерии у больных ИМ для различных тестов.

Таблица 5 Диагностические критерии у больных ИМ для различных тестов.

Критерии	Клиника	ЭКГ	АСТ/АЛТ	КК	КК-МВ	Миоглобин
ДЧ, %	85	74-96	64	94	74	97
ДС, %	79	59-100	92	57	92	57
ПЦП	0,58	-	0,72	0,41	0,83	0,64
ПЦО	0,95	-	0,88	0,97	0,95	0,98

Таблица 6. Диагностические критерии у больных ИМ для различных тестов.

Критерии	Количество пациентов (без ИМ = 131; ИМ = 177)		
	КК	КК-МВ	Тропонин Т
ДЧ, %	99	98	100
ДС, %	71	95	97
ПЦП	83	97	98
ПЦО	99	98	100
Диагностическая эффективность	87	97	99

В настоящее время многие больницы в США активно разрабатывают нормированные пути (НП) для пациентов с различными заболеваниями. Основной целью создания НП является уменьшение длительности пребывания пациента в больнице и издержек, сопутствующих лечебно-диагностическому процессу. Обычно, НП в клинической практике применяются для большого объема, высокого риска, и высокой стоимости нозологий и процедур. В НП прослеживаются следующие аспекты процесса лечения пациента: консультации и оценки, тесты, лечение, пища, медикаменты (внутривенный и другой), активность (действие) или безопасность, преподаватель (пациент, существенный другой), планирование разгрузки и координация, и другие дополнительные категории, основанные на определенном диагнозе или процедуре.

В нашем представлении НП это оптимальная последовательность действий по времени и выбор времени вмешательств всех участников технологического процесса производства результатов исследований, чтобы снизить задержки и расходование ресурсов и максимально повысить качество результатов лабораторных исследований. Другими словами, НП - это способ визуализации всех частей единого технологического процесса производства анализов (от назначения исследований клиницистом, подготовки пациента, до получения результатов и использования их в диагностике и лечении). Таким образом, если предложенная нами индустриальная модель технологического процесса производства результатов лабораторных исследований определяет что, и как должно делаться, то НП показывают, когда необходимо вмешаться в технологический процесс и на каком этапе, чтобы снизить количество ошибок, расход ресурсов (монеты, реактивы, калибраторы и т.д.), и чтобы результаты исследований максимально соответствовали реальным для пациента. Мы приводим НП проведения биохимических исследований пациенту с подозрением на инфаркт миокарда (ИМ). Следует подчеркнуть, что НП для экстренных исследований значительно отличается от НП для плановых исследований. Общим требованием для экстренных исследований является выполнение их в течение 45-60 минут после доставки материала в лабораторию, а для исследования жизненно важных параметров (гемоглобин, гематокрит, КЩС, калий, глюкоза) отводится 3-5 минут.

Схема 2 показывает, как «работает» НП диагностики ИМ. После назначения исследований АСТ, АЛТ, КК, КК-МВ, тропонина Т задействуются критерии (пороги) этого этапа: первый порог - когда можно назначать эти исследования? - такие исследования для экстренной диагностики могут быть выполнены в любое время, поэтому они не включаются в последующий анализ; второй порог - сколько времени прошло после острого ангинозного приступа? В нашем примере 6 часов, значит пороги не задействуются, а если бы после острого приступа прошло 5 суток порог включился, так как в этот период ИМ определение миоглобина для диагностики заболевания не используется. На этапе технологической операции взятия крови на исследования, несмотря на неподготовленность пациента к исследованиям порог не включается, так как неотложные исследования проводятся без подготовки, а если бы пациенту были назначены плановые биохимические исследования этот порог включился и потребовал бы вмешательства специалистов лаборатории для устранения отклонений от НП. Кровь на исследования у пациента с подозрением на ИМ должна быть взята в течение 10 минут после

получения процедурной сестрой заявки и в течение такого же времени доставлена в лабораторию. Отклонения по времени на этих этапах также анализируются и по ним вырабатываются программы устранения причин, приводящих к нарушениям. Аналогичным образом работают критерии порогов для технологических операций взятия, приема и обработки крови.

В случае получения результатов исследований требующих немедленных действий со стороны клинициста, врач-лаборант срочно информирует его об этом. Поэтому в нашем случае, при получении повышенных значений КК, КК-МВ, миоглобина врач-лаборант сообщает клиницисту о результатах (критерий не включается) и только затем приступает к написанию заключения.

На этапе технологической операции передачи результатов исследований врач-лаборант обязан указать время поступления материала в лабораторию и время выдачи ответа и убедиться в том, что результаты получены клиницистом. Выполнение этих порогов имеет важное значение, особенно при проведении экстренных исследований и исследований по жизненным показаниям, так как устраняет повод для разбирательства, в случаях, если лаборатория сталкивается с низкой ответственностью клинициста, который в качестве своего оправдания бездействия ссылается на то, что он не был вовремя информирован о результатах исследований.

На этапе передачи результатов исследований НП не заканчивается, так как он должен обязательно включать постаналитическую часть единого технологического процесса производства анализов. Эта часть технологического процесса не менее важна чем все предыдущие, так как она позволяет оценить все предыдущие этапы. Администратором на этом этапе НП является клиницист, он отвечает за интерпретацию и использование полученной лабораторной информации. Критериями НП на постаналитической части являются: соответствуют ли результаты исследований объективному состоянию пациента, отражены ли результаты исследований в истории болезни, какие предприняты клиницистом по результатам исследований, повлияли ли результаты исследований на качество оказания медицинской помощи пациенту. Если результаты исследований не востребуются клиницистом, это является критерием срабатывания порогов и служит материалом для анализа и выяснения причины почему это происходит. Врач-лаборант не должен устраняться от анализа причин срабатывания порогов на постаналитической части технологического процесса, так как в противном случае это приведет к нарушению взаимодействия всех участников НП. Кроме того, НП является законченным только в этом частном случае, а при проведении лечения пациента он повториться через какое-то время (исследования будут назначены повторно для оценки проводимого лечения, определения прогноза или диагностики возникших осложнений) и оценивать его придется уже в динамике, с учетом выявленных отклонений в предыдущем случае.