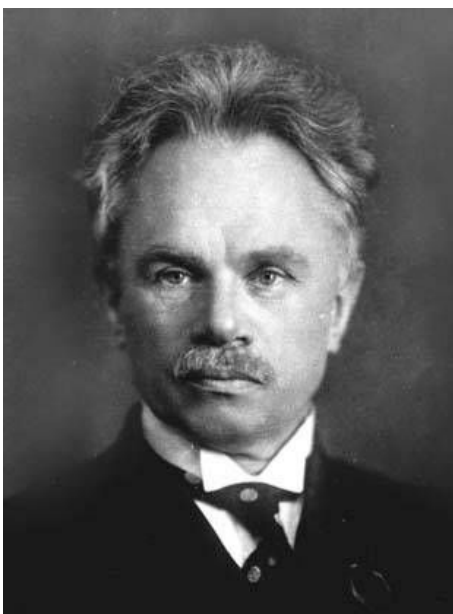


**«Ключ» к дифференциальной оценке синдрома одышки:
роль экспресс-диагностики.**

Д.м.н., профессор Верткин А.Л., к.м.н. Родюкова И.С.



Кафедра клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи
ГОУ ВПО МГМСУ

**Д.Д. Плетнев («ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ» под ред. А.М.Левина и
Д.Д.Плетнева, 1928 год, Ленинград)**

«Дать точное определение понятию одышка затруднительно. Затруднительно потому, что здесь одновременно смешаны двоякого рода явления: объективные и субъективные. В одних случаях больной жалуется на одышку, между тем как врач не находит никаких симптомов ее за исключением жалоб пациента, и обратно. Могут быть налицо объективные симптомы одышки (учащение, или урежение и углубление дыхания, цианоз), в то время, как больной не жалуется на одышку».

Несмотря на почти что вековую историю высказывания Плетнева Д.Д., эти слова не потеряли своей актуальности и в современной медицине. Известно более 30 заболеваний, сопровождающиеся одышкой (или диспное), самыми частыми из которых являются сердечная недостаточность (острая или хроническая), острые и хронические заболевания легких (пневмонии, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и др.), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), анемии, заболевания нервной системы и многое другое.

Безусловно, наиболее значимыми и прогностически неблагоприятными причинами диспное являются сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда и ТЭЛА, смертность от которых остается крайне высокой, а диагностика несовершенна. К тому же в клинической практике, врач часто встречается с таким понятием, как «полипатия», когда у одного и того же пациента существует несколько конкурирующих заболеваний, что затрудняет верификацию «правильного» диагноза, и, следовательно, приводит к неверному лечению. Так, по данным анализа патологоанатомических заключений в нескольких стационарах г.Москвы каждый третий умерший больной в стационаре имеет коморбидный статус*, кроме того коморбидность имеет гендерспецифичность и более часто встречается у мужчин (табл. 1).

Табл. 1 Полипатии в современной клинике (число аутопсий-3239, выполненных в 2003-2006 гг, Верткин А.Л., Заратьянц О.В. и совт, 2008)

Количество заболеваний	2	3	4	5	6	7	8
Мужчины (n=544)	95	181	157	85	19	6	1

Женщины (n=517)	91	189	129	71	24	11	2
--------------------	----	-----	-----	----	----	----	---

*Коморбидность (полипатия) – от лат. со – вместе, morbus – болезнь) – сосуществование двух и/или более синдромов (транссиндромальная классификация) или заболеваний (трансэтиологическая классификация) у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени. Патоморфологические данные умерших пациентов с инфарктом миокарда показали, что только в 17% случаев на секции поражение сердца было изолировано, в остальных 83% – сопровождалось значимой сопутствующей патологией (рис. 1).

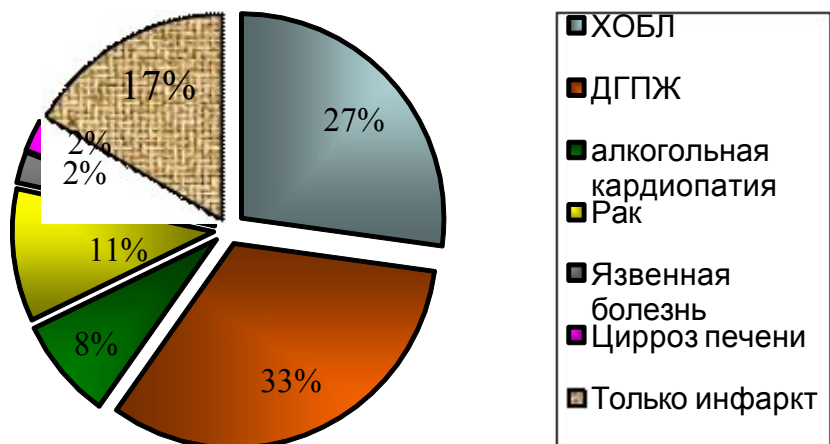


Рис. 1. Полипатия у пациентов, умерших от ИМ (Верткин А.Л., 2008)

В то же время анализ жалоб в истории болезни продемонстрировал, что только треть пациентов с ИМ имели характерный болевой синдром в грудной клетке, а более половины – только одышку как эквивалент сердечного приступа, что подтверждается и зарубежными клиницистами (Canto JG et al. JAMA. 2000). Проведенные в нашем исследовании сопоставления между клиническим и патологоанатомическим диагнозом, показали высокий процент расхождений диагнозов (11,2%, n=1112, Верткин А.Л., 2007), однако, более детальный анализ выявил, что большинство расхождений были обусловлены краткостью пребывания в стационаре – 53%, тяжестью состояния – 31% либо трудностями в диагностике – 16%. Наиболее высокий процент расхождений зарегистрирован в группе сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность) и непосредственных причин смерти (пневмония и ТЭЛА), что еще раз подчеркивает значимость проблемы синдрома одышки.

Так количество расхождений, по данным О.В. Зайратьянца в 2008 г. процент расхождений у умерших на дому в многомиллионном городе составил при ишемической болезни сердца (ИБС) в целом (включая сердечную недостаточность) и при остром инфаркте миокарда (ОИМ), в частности, 34% и 53%, соответственно.

Еще более неоднозначна ситуация с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), которая является осложнением целого ряда заболеваний, частота расхождений при которой достигает 18%, диагноз в половине случаев выносится лишь на секцию и не был поставлен прижизненно, в 28% случаев был зарегистрирована инфарктная пневмония. Проведенный анализ историй болезни показал, что основными жалобами при ТЭЛА были одышка (92%), реже – боль в грудной клетке, кашель, кровохарканье; в то же время изменения на ЭКГ, характерные для ТЭЛА, встречались лишь у каждого пятого больного.

Таким образом, многогранность синдрома одышки, обусловленная в основном сердечно-сосудистыми заболеваниями, кратковременность госпитализации, наличие полипатии и невозможность обследования больного по тяжести состояния явились основными причинами, приведшими к ошибкам в построении клинического диагноза, в то же время трудности диагностики включали в себя не только недооценку клинических данных, но и отсутствие современных лабораторных методов диагностики (маркеров некроза миокарда, уровня Д-димера, BNP).

Выходом из этой трудной ситуации может служить создание интерфейса между наукой и практикой и внедрение специфичных современных маркеров для ранней диагностики заболеваний, что позволит диагностировать болезнь на разных этапах оказания медицинской помощи даже без специфичных для нее симптомов. Кроме того, сама ургентность ситуации, окружение и обстановка, временные ограничения и ожидание «немедленного ответа» обязывают врача принять быстрое решение, «ключом» к которому могут служить биомаркеры.

Биомаркером является биохимическая субстанция, вырабатываемая в человеческом организме, идеальный биомаркер должен обладать высокой концентрацией в пораженном органе, не содержаться в других органах и тканях, иметь низкомолекулярный вес (для быстрого высвобождения в кровь), временной промежуток для его определения не должен быть слишком коротким. С точки зрения медицинской статистики, отражением функциональности теста на биомаркеры является его чувствительность (количество положительных результатов при наличии болезни к сумме всех тестов) и специфичность (количество отрицательных результатов при отсутствии болезни к сумме всех тестов), а интегральным показателем является диагностическая точность теста, отражающая количество верных положительных и отрицательных значений к сумме всех тестов. Тем не менее, идеального биомаркера, а, следовательно, и тестирующей системы не существует.

На настоящий момент биомаркерам предназначено несколько функций, таких как:
Раннее выявление субклинических стадий заболевания
Установление острого и хронического заболевания
Стратификация риска
Мониторинг ведения пациента и ответа на терапию
Выбор лечения

Одним из наиболее «идеальных» маркеров являются сердечные маркеры некроза миокарда, в частности, тропонины, в меньшей степени – миоглобин и МВ фракция креатинфосфокиназы. Тропонин I или T, традиционно применяющиеся для диагностики ИМ, являются наиболее специфичными для поражения сердечной мышцы и с 2007 года входят в универсальное определение ИМ, в то же время ряд состояний, сопровождающихся повреждением сердца могут спровоцировать повышение тропонинов: травмы сердца, тяжелая сердечная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность, воспалительные заболевания сердца, массивная ТЭЛА и др. Кроме того, существующий так называемый «слепой» период в обнаружении тропонинов в периферической крови (около 4-х часов) препятствует ранней диагностике ИМ. Как показал ряд авторов (Luepker RV, Apple FS et al., AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention), использование комбинации маркеров некроза миокарда, способствует повышению чувствительности выявления практически до 100% как раннего так и позднего ИМ, за счет разного времени выпуска биомаркеров в кровяное русло.

Рис. 2 Результаты применения мультимаркерного алгоритма (Luepker R.V., Apple F.S. et al, 2008).

Обязательным условием для диагностики ИМ является быстрота выполнения анализа на маркеры некроза миокарда, так как гибель миоцитов сердечной мышцы прямо пропорциональна течению времени. Национальная Академия Клинической Биохимии (NACB) и Международная Федерация Клинической Химии (IFCC) рекомендуют 60 минут и менее от момента забора крови до получения результата (так называемый промежуток «vein to brain»), у Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца более строгий критерий – до 30 минут. Поэтому экспресс-диагностика у постели больного (**POC – point of care**) представляется очень привлекательной для клинициста, тем более что существующие системы для определения тех или иных маркеров отвечают всем требованиям качественной лабораторной диагностики (GLP) и соответствуют качественным центральным лабораторным анализаторам. Одним из таких приборов является система иммунофлуоресцентного анализа Triage®, которая включает непосредственно прибор Triage® с тремя уровнями контроля, диагностические мультимаркерные панели и программное обеспечение. Кардиопанель Triage® предназначена для определения уровня миоглобина, тропонина I и КФК-МВ (верхняя граница нормы миоглобина 107 нг/мл, тропонин I – 0,4 нг/мл и КФК МВ – 4,3 нг/мл), первый анализ выполняется в течение 15 минут, а каждый последующий – 2 минуты, результат сохраняется в памяти прибора и распечатывается сразу после обработки образца крови. Определение маркеров некроза миокарда с помощью Triage® позволяет диагностировать как «ранний», так и «поздний» инфаркт миокарда, провести дифференциальную диагностику и сортировку больных с болевым синдромом в грудной клетке и/или одышкой в кратчайшие сроки, определить «коронарный риск» и прогноз пациента с острым коронарным синдромом (ОКС), оценить эффективность проводимой терапии,

диагностировать ОИМ во время некоронарогенной хирургии. Одним из наиболее важных критериев для определения биомаркеров является их высокая чувствительность и специфичность, а также сопоставимость с «золотыми» стандартами центральных анализаторов. Результаты проведенного исследования показали высокую специфичность и чувствительность алгоритма с использованием РОС прибора, данные анализов на биомаркеры были сравнены с результатами иммунофлуоресцентного метода центрального анализатора лаборатории Abbott AxSYM (Newby et al, Circulation, 2001, NG et al, Am J Cardiology, 2001, McCord et al, Am J Cardiology, 2004). Подобные результаты демонстрируют и другие исследования сравнения с анализаторами иммуноферментного анализа: Байер Кентавр, Dade Stratus, и, в частности, опубликованные в 2009 году работы W. Frank Peacock (Emergency Medicine Department of Emergency Medicine The Cleveland Clinic) в сравнении измерения тропонина I с помощью РОС-прибора Триажд и центрального анализатора Beckman (табл. 2). Табл.2 Сопоставимость результатов использования Triage и центрального анализатора Beckman.

Название анализатора	чувствительность	специфичность	ROC AUC	точность
Lab Beckman DxI	86.1 (75.9,93.1)	90.0 (85.6,93.4)	0.931	89.1
Triage	83.3 (72.7,91.1)	89.2 (84.7,92.8)	0.930	87.9

Немаловажным является и тот факт, что выполнение анализа с помощью Triage является простой процедурой и не требует специального обучения. Для тестирования образца крови достаточно выполнить 3 шага:



Шаг 1. Специальной пипеткой нанести образец крови в резервуар на планшете.

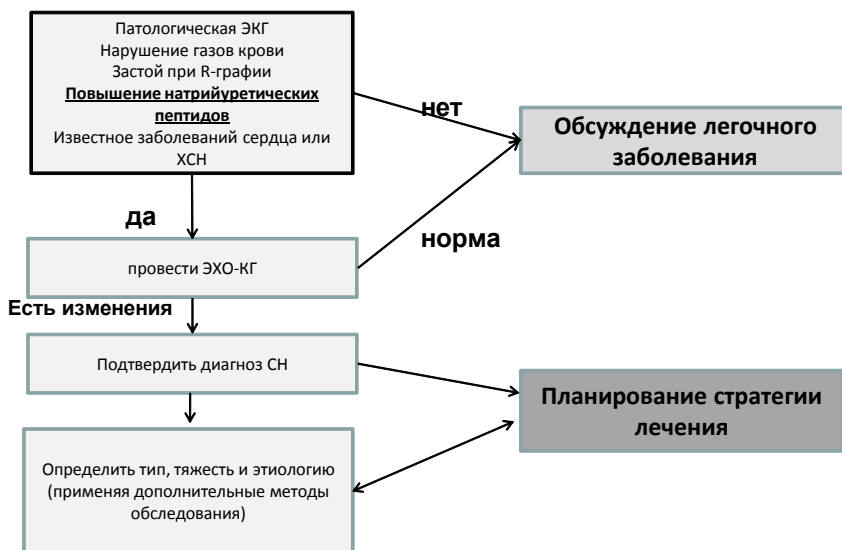


Шаг 2. Поместить планшетеку в тестовое устройство.



Шаг 3. Прочитать результаты.

Второй, и наиболее частой причиной одышки является острая или хроническая сердечная недостаточность. По некоторым данным (Maisel A, et al. N Engl J Med 2002, Mueller C, et al. N Engl J Med 2004), каждый второй пациент с одышкой – это больной с сердечной недостаточностью (СН). Начиная с 2008 рекомендации Европейского Общества Кардиологов (ESC Guidelines for Diagnosis & Treatment of Acute & Chronic Heart Failure. European Journal of Heart Failure; 2008) помимо типичных симптомов (одышка в покое, при нагрузке, быстрая утомляемость, отеки), признаков (сердцебиение, увеличение ЧДД, отеки и.т.д.) и объективных данных СН (увеличение границ сердца, снижение ФВ на ЭХО-КГ), включают обязательное определение и уровня натрийуретических пептидов, как маркеров СН (схема 1).
Схема 1. Стратегия диагностики сердечной недостаточности (ESC Guidelines, 2008)



Определение натрийуретических пептидов, в частности BNP (B-Type Natriuretic Peptide или МНУП – мозговой натрийуретический пептид) несет не только диагностический потенциал, подтвержденный многочисленными клиническими исследованиями (BNP Study – Maisel 2002, Breathing Not Properly), но и определяет степень декомпенсации сердечной мышцы (REDHOT – Maisel 2004) и прогноз пациентов, ряд исследований посвящено использованию BNP как маркеру для рациональной фармакотерапии и мониторингу состояния пациента в амбулаторной практике (Cowie 1997, Redfield 2004).

Одним из наиболее эффективных методов экспресс-диагностики СН с помощью BNP является система иммунофлуоресцентного анализа Triage®. Применение этого анализатора было использовано во многих клинических исследованиях и показало целый спектр преимуществ данной методики:

Простота забора крови (без этапа центрифугирования)

Время измерения 15 минут

3 уровня контроля (не требует подтверждения результата в центральной лаборатории)

Чувствительность теста – 95%

Специфичность анализа – 98%

Использование на разных этапах оказания медицинской помощи

Проведенные исследования сопоставимости иммуноферментного анализа Triage® BNP по сравнению с центральными анализаторами показал высокую чувствительность и специфичность данного метода (табл. 3).

Табл.3. Сопоставимость результатов диагностики POC Triage® BNP с центральными анализаторами *.

Анализатор	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	AUC on ROC	Аналитическая чувствительность	Определяемые значения

Triage	100 пг/мл	80,6%	98,0%	0,95 5	<5 пг/мл	5-5000пг/мл
Beckman	100 пг/мл	80,6%	98,0%	0,95 5	1пг/мл	1-5000 пг/мл
Abbott AxSYM	100 пг/мл	74,2%	91,5%	0,90 0	?15 пг/мл	15-4000 пг/мл
Bayer	100 пг/мл	87,4%	85,0%	0,91 9	2 пг/мл	2-5000 пг/мл

*MULTICENTRIC ANALYTICAL PERFORMANCE OF TRIAGE ACCESS BNP ASSAY. P. Beyne 1, M.O. Benoit 2, M. Cambillau2, C. Cosson3, C. Larramendy3, M. Martin4, G.Lefevre4 Departments of Biochemistry 1-Hôpital Beaujon, 2- Hôpital Europeen Georges Pompidou, 3- Hôpital de Bicêtre, 4- Hôpital Tenon AP-HP Paris, France.

Использование натрийуретических пептидов (и в частности BNP) характеризуется высокой чувствительностью, часто превосходящую клиническую оценку при первичном обращении пациента (Knudsen C. et al, Am J Med. 2004, табл. 4). Более того, показатели этих пептидов иногда превышают пользу других диагностических тестов, таких как рентгенография органов грудной клетки или эхокардиография.

Табл. 4. Диагностические атрибуты СН: традиционные параметры & BNP.

Признаки	OR (отношение шансов)
Перенесенный ИМ	2,5
Хрипы в легких	1,6
Отеки	2,3
Кардиомегалия	2,3
Патологическая ЭКГ	1,9
BNP>100 pg/ml	12,3

Рандомизированные исследования доказывают, что данные маркеры дают меньшее количество случаев неверной постановки диагноза СН, уменьшают период нахождения в стационаре и снижают общую стоимость лечения (Christian Mueller MD, New England Journal of Medicine, 2004). Ведение пациента под контролем уровня натрийуретических пептидов также приводит к снижению неблагоприятных исходов (смертности, повторных госпитализаций (Jourdain P, et al. J Am Coll Cardiol 2007, рис.3).

Рис. 3 Влияние лечения под контролем уровня BNP на выживаемость больных с СН (Мультицентровое исследование STARS-BNP).

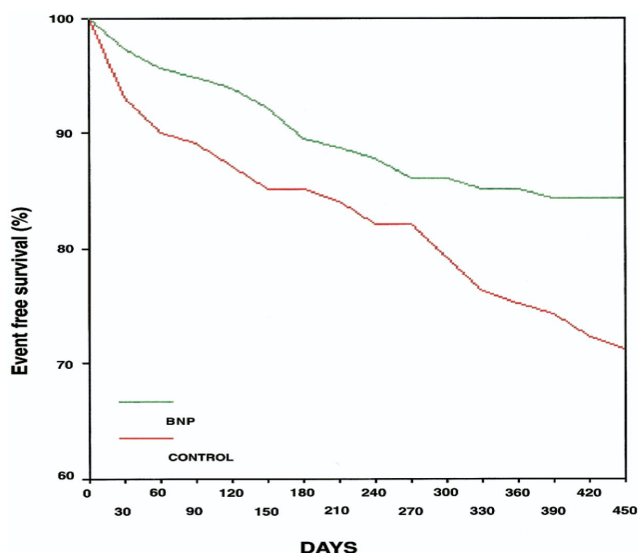


Figure 4 Event-Free (Hospital Stay for Heart Failure or Death Related to Heart Failure) Survival in the 2 Groups

Event-free survival. BNP = brain natriuretic peptide.

Мета-анализ шести исследований ([Felker GM et al. Duke Clinical Research Institute and the Division of Cardiology, USA](#)) показал значительное снижение смертности от всех причин по сравнению с обычной медицинской помощью больных с хронической сердечной недостаточностью при маркер-контролируемой терапии (отношение рисков было 0,69, 95% ДИ 0.55-0.86) по сравнению с контролем. Следующей причиной одышки, наиболее сложной в диагностике, является тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). В нашей статье мы специально сделали акцент именно на этой проблеме, так как количество ТЭЛА в связи с увеличением факторов риска постоянно возрастает, из 900.000 случаев ТЭЛА в год в США каждый третий пациент погибает несмотря на высокий уровень оказания медицинской помощи в этой стране (Cohen AT *et al.* Thromb and Haem 2007, Eurostat statistics on health and safety 2001).

Что касается «золотого» стандарта диагностики ТЭЛА, то она складывается из высокодорогостоящих процедур, таких как КТ-ангиография, вентилационно-перфузионная сцинтиграфия легких, дуплексное доплеровское исследование сосудов ног, к тому же часто недоступных для многих медицинских учреждений. В то же время, проведение вышеназванного обследования вовсе не обязательно у пациентов с низким риском, который может быть определен с помощью различных шкал (табл. 5), в частности, шкалы пре-тестовой вероятности ТЭЛА (Wells P.S., Anderson D. et al., 2000).

Табл. 5 Пре-тестовая вероятность ТЭЛА.

Клиническая характеристика	Баллы
Клинические признаки и симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ: отёк ноги и боль при пальпации глубоких вен).	3.0
Альтернативный диагноз менее вероятен, чем диагноз ТЭЛА.	3.0
Частота сердечных сокращений более 100 в минуту.	1.5
Иммобилизация или хирургическая операция в течение предшествующих четырёх недель.	1.5
Предшествовавшие ТГВ / ТЭЛА.	1.5
Проявление кровохарканья	1.0
Злокачественная опухоль (лечение в настоящее время, предшествующее лечению на протяжении 6 последних месяцев или паллиатив).	1.0

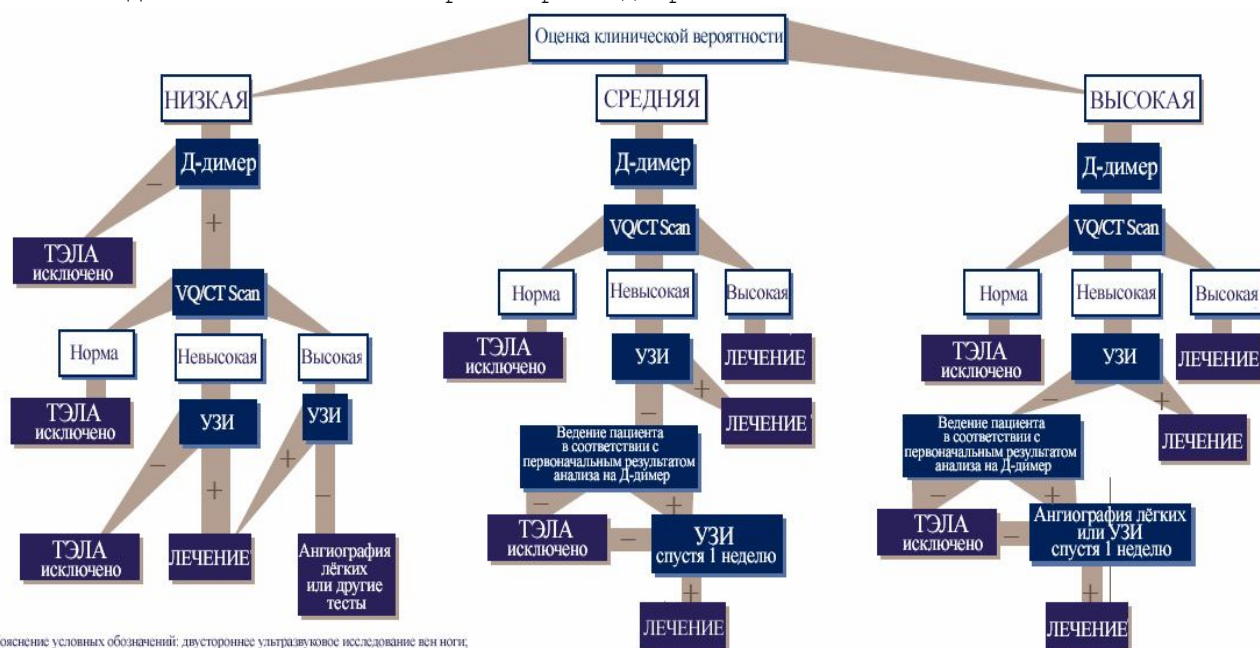
Интерпретация результатов шкалы Уэллса:

Трехуровневая:

Низкая вероятность <2,0
 Средняя вероятность 2,0–6,0
 Высокая вероятность >6,0
 Двухуровневая:
 ТЭЛА маловероятна (0–4)
 Тэла высоковероятна (более 4)

Следующим шагом после оценки вероятности ТЭЛА является измерение уровня Д-димера – маркера фибринолиза. Д-димер используется как «маркер отрицания» (Рекомендации по ведению и диагностике острой легочной эмболии, 2008, European Heart Journal, 2008), то есть для врача очень важным является именно отрицательный тест на Д-димер, который означает, что у пациента нет фибринолиза, а, значит, и нет тромба. Однако, в ряде случаев учитывается динамика повышения уровня Д-димера (в частности, у пациентов в послеоперационный период, когда Д-димер изначально будет повышен). Применение в клинике алгоритма с использованием специальных шкал и Д-димера в виде пошаговой инструкции (Схема 2) позволяет исключить госпитализацию пациентов в непрофильные отделения и выполнение дорогостоящих процедур.

Схема 2. Диагностический алгоритм при подозрении на ТЭЛА.



Пояснение условных обозначений: двустороннее ультразвуковое исследование вен ноги;

НМГ – низко-молекулярный гепарин;

VQCT Scan - Изучение соотношения «вентиляция / перфузия» в легких / сканирование методом компьютерной томографии

Для определения Д-димера могут использоваться качественные и количественные методы. Наиболее простым диагностиком является качественный хроматографический метод **Clearview, Simplify D-dimer (ООО Меди-Линк)**. Метод основан на использовании моноклональных мышиных антител, связанных с коллоидными частицами золота и образующие с образцом комплекс антитело-золото-Д-димер. Проведенные исследования сравнения качественного теста для диагностики Д-димера "Clearview" показали высокую чувствительность и специфичность теста, сравнимую с количественными методиками (Effectiveness of Managing Suspected Pulmonary Embolism Using an Algorithm Combining Clinical Probability, D-Dimer Testing, and Computed Tomography. Writing Group for the Christopher Study Investigators. JAMA. 2006, M S Runyon, et al. Emerg. Med. J. 2008).

Данная методика универсальна и может быть применена на всех этапах оказания медицинской помощи (скорая медицинская помощь, поликлиника, стационар), так как не требует специальных условий для хранения, для анализа используется цельная кровь, время получения результата – 10 минут.

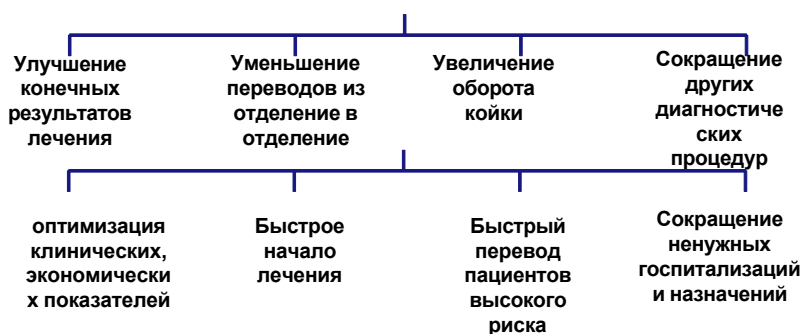
Количественным методом определения Д-димера для ПOC-диагностики может быть использован иммунофлуоресцентный метод Triage® D-Dimer Test, эффективность которого была доказана по сравнению со стандартными методами ELISA (коэффициент корреляции – 92–97%) (Feied C. Pulmonary embolism, 2007. Dempfle CE, et al. The Fibrin Assay Comparison Trial (FACT): evaluation of 23 quantitative D-dimer assays as basis for the development of D-dimer calibrators. Thromb Haemost. 2001, Lee-Lewandrowski E, Van Cott EM. 2005). Тест может быть использован при подозрении на ТЭЛА, ТГВ, ДВС-синдром. Диапазон измерений от 100 до 5000 нг/мл, верхней границей нормы является 400 нг/мл.

Единственным уникальным методом, сочетающим все маркеры одышки (тропонин I,

миоглобин, МВ КФК, BNP, Д-димер) в одном тесте является **Triage® Profiler Shortness of Breath Panel**, позволяющая в наиболее трудных ситуациях за короткое время установить диагноз и назначить адекватную терапию. Совершенно очевидно, что использование экспресс-диагностики позволяет максимально быстро установить диагноз, как можно раньше назначить необходимое лечение, что приводит к снижению неблагоприятных исходов, способствует снижению общих затрат за счет уменьшения продолжительности лечения, сокращения ненужных и дорогостоящих диагностических процедур, применения мультимаркерной стратегии. Внедрение экспресс-технологий на разных этапах оказания медицинской помощи (приемном отделении, отделении неотложной терапии, реанимации, кардиореанимации, на скорой медицинской помощи, в поликлинике) способствует оптимизации ведения пациентов (схема 3).

Схема 3. Результаты внедрения экспресс-диагностики.

Результаты внедрения экспресс-диагностической лаборатории



P.S. «Если болезнь не определена, невозможно и лечить ее»
Мухаммед Аззахири Ас-Самарканди (XII век)