

Augsta jutīguma troponīnu izmantošana miokarda infarkta un citu iemeslu sirds muskuļa bojājumu diagnostikā

Gustavs Latkovskis,

Dr. med., asoc. profesors, kardiologs, P. Stradiņa KUS Latvijas Kardioloģijas centrs, LU Medicīnas fakultātes Internās medicīnas katedra, LU Latvijas Kardioloģijas zinātniskais institūts

Alla Čapule,

LU kardioloģijas rezidente, P. Stradiņa KUS

Lekcija par šo tēmu nolasīta

LĀB 6. starpdisciplinārajā konferencē 2014. gada 29. novembrī.

Īsumā

Troponīna testi ir marķieri, kas pašlaik tiek uzskatīti par miokarda bojājuma diagnostikas standartu. Ar to palīdzību tiek diagnosticēts ne tikai miokarda infarkts, bet arī citu akūtu un hronisku slimību izraisīts sirds muskuļa bojājums. Jaunākās paaudzes augsta jutīguma sirds troponīnu (hs-cTn) testi spēj noteikt ļoti zemas troponīnu koncentrācijas un diagnosticēt pat nelielas šā miokarda bojājuma marķiera pārmaiņas īsā laika posmā. Tas ļauj diagnosticēt akūtu miokarda bojājumu ļoti agrīni (sākot jau no 3 stundām kopš miokarda infarkta attīstības sākuma), kā arī izvērtēt miokarda bojājuma dinamiku ar nelieliem laika intervāliem (≥ 3 stundas). Diemžēl testu augstais jutīgums, kas ļauj izmērīt troponīna līmeni pat veselīem indivīdiem, daudz kolēģu ieskatā ir metis šaubu ēnu par to lietderību. Arvien biežāk konstatēta troponīna līmeņa paaugstināšanās ne vienmēr tiek pareizi interpretēta, ņemot vērā klīnisko kontekstu. Rakstā izklāstīti hs-cTn testu izvērtēšanas principi, lai diagnosticētu un diferencētu akūtu un hronisku miokarda bojājumu. Apskatīti arī biežākie iespējamie paaugstinātas troponīna koncentrācijas iemesli un patoģenētiskie mehānismi dažādās klīniskās situācijās.

Troponīna komplekss un tā nozīme organismā

Troponīna komplekss ir globulāra olbaltumviela ar aptuveni 80 kDa lielu molekulumas, kas regulē šķērsvītrotās sirds muskulatūras kontrakcijas procesu. Tas sastāv no trim subvienībām: **troponīna C** (18 kDa), kas saista Ca^{2+} jonus, **troponīna I** (23,5 kDa), kurš pievienots pie aktīna un nomāc aktīna-miozīna mijiedarbību, kad Ca^{2+} joni nav saistīti ar troponīnu C, kā arī **troponīna T** (37 kDa), kas piestiprināts pie tropomiozīna, ar to veidojot troponīna-tropomiozīna kompleksu [1, 28].

Pie tropomiozīna olbaltumvielas pievienotais troponīna komplekss atrodas starp aktīna pavedieniem ar 40 nm intervālu. Tropomiozīns bloķē miozīna piesaistīšanās vietu pie aktīna, tādējādi neļaujot muskulim sarauties. Kad muskulīšanai tiek padots darbības potenciāls, kas stimulē saraušanos, kalcija kanāli atveras un izdalās Ca^{2+} sarkoplazmā. Daļa no šī kalcija piesaistās pie troponīna, izraisot tā strukturālas pārmaiņas, kuru rezultātā tropomiozīns nobīdās tādā veidā, ka miozīns var piesaistīties pie aktīna pavedieniem un izraisīt muskuļa kontrakciju [1, 2].

Kardiomiocītos un šķērsvītrotos muskuļus šūnās atrodas trīs troponīnu formas – I, T, C – attiecībā 1 : 1 : 1. Troponīnam C nav kardiopospecifiskas izoformas, aminoskābju secība ir identiska gan kardiomiocītos, gan citās šķērsvītrotos muskuļos šūnās, tāpēc to nevar izmantot miokarda bojājuma diagnostikai. Bet troponīnu T un troponīnu I sirds un skeleta muskulatūrā kodē dažādi gēni. Miokarda un skeleta muskulatūras troponīnu izoformas atšķiras par aptuveni 40%. Kardiopospecifiskām troponīnu izoformām ir unikāla aminoskābju secība un imunoloģiskas īpašības. Troponīna I izoforma satur 31 papildu aminoskābju atlieku N-terminālajā reģionā, kuru nav šķērsvītrotās muskulatūras formai. Tāpēc troponīni I un T ir pieskaitāmi pie specifiskiem miokarda bojājuma marķieriem, un to noteikšanu var izmantot kā miokarda struktūras bojājuma pazīmi.

Lai gan lielākā daļa ir inkorporēta troponīna kompleksā, aptuveni 6% troponīna T un 2–3% troponīna I atrodas citoplazmā brīvā veidā. Līdz ar to pastāv divi troponīnu izdalēšanas mehānismi. Kardiālo troponīnu izdala no kardiomiocīta asinīs ir saistīta ar atgriezenisku vai neatgriezenisku šūnu bojājumu. Ja atgriezeniski tiek bojāts šūnas membrānas vese-

lums, izdalās troponīni, kuri atrodas citoplazmā; bet neatgriezeniska šūnu bojājuma gadījumā iekššūnu acidoze un proteolītisko fermentu aktivācija izraisa kontraktīlā aparāta bojājumu ar sekojošu troponīnu izdali [1, 2].

Troponīnu eliminācija no organisma un nieru funkcija

Mehānisms, kā notiek kardiopospecifisko marķieru eliminācija no asinīm, vēl nav pietiekami izpētīts. Apraksta divus iespējamus troponīnu ekskrēcijas pamatceļus. Pirmkārt, troponīnu kompleksa molekulas ir salīdzinoši liela, aptuveni 80 kDa, un tā daļēji noārdās aknās vai retikuloendoteliālajā sistēmā. Otrkārt, brīva troponīna degradācija notiek fragmentos ar mazu molekulumas, kas varētu izdalīties caur nierēm. Līdz ar to glomerulu filtrācijas ātruma pārmaiņas ietekmē šo vielu kinētiku [2, 3]. Arī dialīze ievērojami ietekmē troponīna koncentrāciju asins serumā. Aprakstīts, ka neatkarīgi no izmantotās membrānas tipa troponīna I koncentrācija asinīs samazinās līdz 85% pēc dialīzes, salīdzinot ar pirmsdialīzes līmeni [4]. Troponīna I paaugstināts līmenis bieži novērots pacientiem ar hroniskas nieru slimības 3.–5. stadiju, un tas norāda uz lielāku kardiovaskulāro risku [5]. Japāņu zinātnieki ir atraduši sakarību starp hiperfosfatēmiju un troponīna T līmeni, lai gan nav skaidrības, vai hiperfosfatēmija tiešā veidā veicina kardiomiocītu apoptozi [6].

Kas ir augsta jutīguma troponīnu testi?

Jutīgie jeb sensitīvie troponīni un *augsti jutīgie troponīni* ir termini, kurus ražotāji bieži lieto, lai aprakstītu savus testus mērķēta nolūkos. Dažos gadījumos tie atspoguļo augstāku jutību, salīdzinot ar iepriekšējiem šā uzņēmuma izstrādātajiem testiem, citos gadījumos testu jutība tiek salīdzināta ar lielāko tirgū pieejamo testu daļu. Lai gan joprojām

nav vienprātības par to, kad šie termini ir jāpiemēro, uzskata, ka par augsti jutīgiem jānosauk tikai tie troponīna testi, kas atbilst vadlīniju piedāvātajiem analītiskajiem kritērijiem ne tikai ražotāju pētniecības laboratorijās, bet arī klīniskajās laboratorijās. Svarīgi pieminēt, ka pastāv būtiskas atšķirības starp troponīnu testiem [7]. Terminu *augsta jutīguma troponīnu testi* (hs-cTn) piemēro testiem, kas spēj noteikt troponīnu vērtības vismaz 50% no references populācijas. Šo hs-cTn definīciju izmanto arī žurnāls *Clinical Chemistry* [8]. Augsta jutīguma troponīnu testi spēj noteikt troponīnu koncentrāciju līdz pat 90% indivīdu bez acīmredzamas sirds slimības, kamēr ar iepriekšējo paaudžu metodēm tas nebija iespējams pat 50% gadījumu [7]. Augsta jutīguma troponīnu testu klasifikācija parādīta 1. tabulā [8]. Tā kā par troponīna koncentrācijas augšējo normas robežu (ANR, angliki URL – *upper reference limit*) pieņemts uzskatīt references populācijas (bez zināmas sirds slimības) troponīna koncentrācijas 99. procentili, tad, ieviešot jaunākās paaudzes jutīgākus testus, arī troponīna *normas* līmenis atbilstoši kļūst zemāks.

1. tabula Augsta jutīguma troponīnu testu klasifikācija

Kategorija	Apraksts
Pirmā paaudze	Spēj noteikt cTn 50–75% no references populācijas
Otrā paaudze	Spēj noteikt cTn 75–95% no references populācijas
Trešā paaudze	Spēj noteikt cTn vairāk nekā 95% no references populācijas

Ļoti svarīgs hs-cTn testu raksturlielums un praktiskas izmantošanas priekšnosacījums ir pietiekami zems **variācijas koeficients** (CV – angliki *coefficient of variation*) pie 99. procentiles, kas nodrošina to, ka, veicot atkārtotus troponīna koncentrācijas mērījumus, atšķirības patiešām nav testa kļūdas dēļ. CV izsaka procentos un aprēķina pēc formulas: troponīna standarta deviācija/ vidējais aritmētiskais troponīna līmenis x 100. Augsta jutīguma troponīnu testiem prasība ir, lai pie 99. procentiles CV būtu < **10%**. Pasaulē biežāk lietoto hs-cTn testu 99. procentiles un CV apkopojumu skatīt profesora Tīgēsenas (Thygesen K.) publikācijā [7].

Interpretācijas sarežģījumus nereti rada tas, ka dažādas laboratorijas var izmantot atšķirīgas hs-cTn koncentrācijas mērvienības: nanogramus mililitrā (ng/ml) vai nanogramus litrā (ng/L), vai pikogramus mililitrā (pg/ml, kas skaitliski sakrīt ar ng/L). Starptautiskas ekspertu darba grupas par universālo miokarda infarkta definīciju [9] ieteikums ir izmantot vienības, kas izsaka normālu troponīna koncentrāciju **veselos skaitļos**, tātad ng/L vai pg/ml. Diviem no

Latvijā divu biežāk izmantoto hs-cTn noteikšanas metožu augšējās normas robežas (ANR)

2. tabula

Troponīna veids	Ražotājs, testa nosaukums	99. procentiles ANR	
		ng/L*	ng/ml
hs-cTnI	Siemens, Centaur Troponin I Ultra (TnI-Ultra)	40	0,040
hs-cTnT	Roche, Elecsys Troponin T high sensitive (TnT-hs)	14	0,014

* leiteicamās mērvienības.

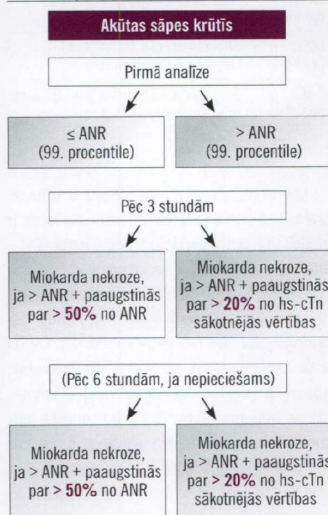
Latvijā pašlaik biežāk lietotajiem hs-cTn testiem 99. procentiles ANR abās vienībās ir apkopotas 2. tabulā. Ņemot vērā gan dažādos testus, gan izmantotās vienības, praktisks ieteikums kolēģiem Latvijā ir: **izrakstos vienmēr norādīt gan testa veidu (ir vai nav augsta jutīguma I vai T troponīna tests), gan normu**, lai citiem kolēģiem nerastos neskaidības par rezultātu interpretāciju. Lai pēc iespējas mazinātu interpretācijas kļūdu risku, sadarbībā ar laboratorijām ir izvirzīts mērķis Latvijā pāriet uz vienotām hs-cTn normām, kas atbilst 99. procentilei, un vienotām mērvienībām (ng/L).

Akūts vai hronisks miokarda bojājums?

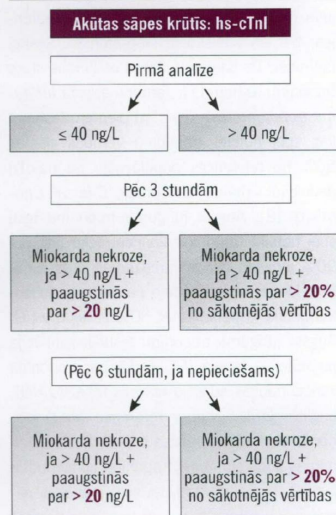
Interpretējot jebkuru hs-cTn analīzes rezultātu, vienmēr jāatceras, ka paaugstināts līmenis ir iespējams ne tikai akūta miokarda bojājuma, bet arī hronisku sirds slimību gadījumos (skat. 1. attēlu). Savukārt akūts miokarda bojājums automātiski nenozīmē miokarda infarktu (MI). Tāpēc paaugstināta augsta jutīguma troponīna koncentrācija vienā analīzē var nebūt pietiekama klīnisku lēmumu pieņemšanai, īpaši, ja hs-cTn līmenis ir tikai nedaudz paaugstināts [7, 8]. Nepieciešamas sērijveida izmaiņas hs-cTn vērtībās (Δ hs-cTn), lai atšķirtu akūtu miokarda bojājumu no hroniski paaugstinātām troponīnu koncentrācijām, kas saistītas ar strukturālām sirds slimībām. Delta (izmaiņas laikā) paaugstina specifiskumu, ka bojājums ir akūts [8]. Vismaz divi hs-cTn mērījumi ir nepieciešami, lai ievērotu vispārējo miokarda infarkta definīciju.

Izmantojot hs-cTn testus, pacientiem ar aizdomām par akūtu koronāru sindromu asins paraugi rutinā jāņem iestāšanās brīdī un atkārtoti pēc 3 stundām. Ja sākotnējo simptomu laiks nav skaidrs, joprojām reko-

Universālais algoritms, ar kura palīdzību var diagnosticēt akūtu miokarda bojājumu un diferencēt akūtu bojājumu no hroniska bojājuma [7]



Akūta miokarda bojājuma (nekrozes) diagnostiskais algoritms, izmantojot hs-cTnI (Centaur Troponin I UltraTM, Siemens) (modificēts pēc [9])



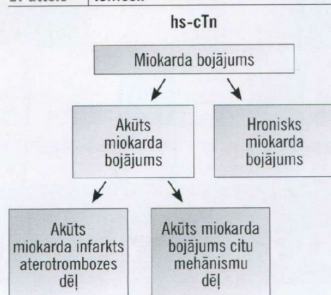
mendē veikt papildu asins paraugu testēšanu pacientiem ar aizdomām par akūtu miokarda infarktu, kuriem nav būtiska hs-cTn pieauguma, pēc vēl 3 h [7]. Tā kā biomarkieru atbrīvošanās ir plūsmas atkarīga, ne vienmēr notiek ātra troponīnu nonākšana cirkulācijā. Tāpēc dažiem pacientiem būtu nepieciešamas vismaz 6 h, lai noteiktu galīgo diagnozi [8]. Ekspertu ieteiktais universālais diagnostiskais algoritms, ar kura palīdzību, izmantojot hs-cTn, var diagnosticēt akūtu miokarda bojājumu un to diferencēt no hroniska bojājuma, ja hs-cTn ir paaugstināts jau pirmajās analīzēs, ir apkopots 2. attēlā. [7] Latvijā divu biežāk izmantoto hs-cTnI un hs-cTnT līmeņu interpretāciju var skatīt 3. un 4. attēlā. Uz šo piemēru pamata modelēsim divas klīniskās situācijas.

■ Ja pacientam ar aizdomām par akūtu koronāru sindromu **pirmajā veiktajā analīzē hs-cTn līmenis ir normas robežās** ($\leq$ 99. procentiles), nākamā kontrole jāveic pēc 3 h. Par akūtu bojājumu ar lielu varbūtību liecinās hs-cTn paaugstināšanās dinamiskā virs 99. procentiles, bet ar nosacījumu, ja šis pieaugums ir vismaz par 50% no 99. procentiles. Piemēram, izmantojot Centaur Troponin I Ultra (TnI-Ultra) (skat. 3. attēlu), kura 99. procentile ir 40 ng/L, šā rādītāja pieaugums 3 stundās no 30 ng/L uz 42 ng/L neapstiprina

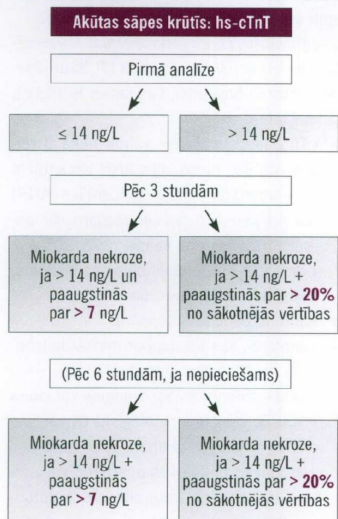
akūtu miokarda bojājumu, jo, lai gan tas ir pārsniedzis 40 ng/L, pieaugums ir tikai par 12 ng/L, kas ir mazāk nekā 50% no 40 ng/L, proti, 20 ng/L. Tātad par akūtu miokarda bojājumu liecinātu, ja atkārtotās analīzēs hs-cTnI > 60 ng/L. Šābu gadījumā hs-cTn analīze jāatkārto vēl pēc 3 h (6 h kopš pirmās), ja klīniski aizdomas par MI, pēc ārsta domām, tomēr nav noraidāmas.

■ Ja **pirmajā analīzē hs-cTn līmenis ir paaugstināts**, tad, lai apstiprinātu to, ka tas ir akūts, nevis hronisks bojājums, nepieciešams konstatēt, ka tas dinamiskā pieaug vismaz par 20% no sākotnējās vērtības. Atkal par piemēru ņemot hs-cTnI, piemēram, ja sākotnējais līmenis ir 200 ng/L, par akūtu miokarda bojājumu liecinās pieaugums > 240 ng/L ($200 + 20\%$ no 200). Savukārt, ja atkārtotās analīzēs hs-cTn saglabājas paaugstināts, bet neatšķiras vairāk par 20%, tad ir liela varbūtība, ka ir hronisks miokarda bojājums. Šābu gadījumā testi jāatkārto 6 h pēc sākotnējās analīzes. Troponīna līmeņa pārmaiņas dinamiskā par vairāk nekā 20% atspoguļo būtiskas fluktuācijas troponīnu koncentrācijā (> 3 standartnovirzes no paaugstinātas pirmreizējās koncentrācijas), pamatojoties uz 5–7% variācijas koeficientu (CV).

Augsta jutīguma sirds troponīnu paaugstināšanās iespējamie iemesli



4. attēls Akūta miokarda bojājuma (nekrozes) diagnostiskais algoritms, izmantojot hs-cTnT (Elecys Troponin T high sensitiveTM, Roche) (modificēts pēc [9])



Akūta miokarda infarkta diagnosticēšanas kritēriji

Atbilstoši 2012. gadā publicētajai Eiropas Kardiologu biedrības, Amerikas Sirds asociācijas un Pasaules Sirds federācijas kopējās darba grupas izstrādātajai *Trešajai miokarda infarkta universālajai definīcijai* [9] akūta miokarda infarkta (MI) diagnoze ir balstīta uz pierādījumiem par miokarda nekrozi un klīniskām miokarda išēmijas pazīmēm (skat. 3. tabulu).

Sākotnējā rekomendācija par troponīna vismaz vienas analīzes paaugstināšanos par vienu vienību virs 99. percentiles ANR **hs-cTn kontekstā nav izmantojama**, jo rada MI hiperdiagnostikas problēmu. Ja praksē tiek izmantoti hs-cTn tests, stingri jāpieturas pie 1.–3. attēlā ieteiktajiem diagnostikas algoritmiem [7]. Ja ir pieejams hs-cTn tests, kreatīnīnāzes MB frakcijas (CK-MB) vai mioglobīna noteikšana akūta koronāra sindroma pacientiem rutinā netiek ieteikta [7]. CK-MB masas noteikšana ir pieļaujama alternatīva tikai gadījumos, kad nav pieejams troponīnu tests [7]. Reizēm šo testu var ņemt taikā, ja pastāv šaubas par laika posmu kopš miokarda bojājuma (piemēram, atkārtotas sāpju epizodes), kā arī tad, ja pastāv aizdomas par atkārtotu infarktu (28 dienu laikā kopš MI). [9]

3. tabula Akūta miokarda diagnostiskie kritēriji (modificēts pēc [7] un [9])

1.	Miokarda bojājuma marķieru (vēlams – troponīna) akūta paaugstināšanās un/vai kritums dinamiskā*
2.	ishēmijas simptomi
3.	jaunas vai iespējamās jaunas nozīmīgas ST segmenta – T viļņa (ST-T) – pārmaiņas vai jauna Hisa kūlīša kreisās kājiņas blokāde (HKKKB)
4.	patoloģiska Q zoba izveidošanās elektrokardiogrammā
5.	attēldiagnostikas pierādījumi par jaunu dzīvotspējīgu miokarda audu zudumu vai jaunas reģionālās sirds sienas kustību anomālijas
6.	intrakoronāra tromba konstatēšana angiogrāfijas vai autopsijas laikā

* Ja tiek izmantoti hs-cTn, skat. diagnostiskos algoritmus 1.–3. attēlā. Ja tiek izmantoti iepriekšējo paaugstinātu troponīnu testi, tad vismaz vienai no atkārtoto analīžu vērtībām ir jāpārsniedz 99. procentile.

Problemātiskās situācijas, kad standarta algoritms var nedagnosticēt MI

Tomēr troponīnu koncentrācijas izmaiņas dinamiskā nav absolūta prasība, lai diagnosticētu miokarda infarktu, ja pacients ar MI iestājas stacionārā ilgāku laiku pēc klīnisko izpausmju sākuma. Piemēram, 7–14 dienas pēc MI cTn koncentrācijas līkne ļoti lēni descendē, un konstatēt troponīna līmeņa pārmaiņas (pazemināšanos) ar 3 h intervālu var neizdoties, kas rada diferenciāldiagnostiskās problēmas, jo atgādina hronisku miokarda bojājumu. Vērtības var saglabāties paaugstinātas līdz 2 nedēļām vai ilgāk pēc kardiomiocītu nekrozes sākuma. Otra retāka situācija ir iespējama apmēram 12–16 h pēc MI sākuma, kad cTn koncentrācijas līkne sasniedz maksimuma plato (12–16 h) un var nemainīties par vairāk nekā 20%. Jebkurā gadījumā paaugstinātas troponīnu vērtības (ieskaitot tās, kas iegūtas ar augsta jutīguma testiem) vienmēr ir saistītas ar lielāku morbiditātes un mirstības risku [9]. Augsta jutīguma cTn līmenis < 99% percentiles MI pavisam droši izslēdz akūtu MI, ja kopš simptomu sākuma ir pagājušas vismaz 8,5 h [8]. Tomēr autoru viedokļi atšķiras, vai arī 3–4 h pēc klīnisko izpausmju sākuma ir iespējams pilnībā izslēgt MI [8]. Iespējams, ka optimālais laiks ir

4. tabula Troponīna koncentrācijas paaugstināšanās iespējamie iemesli

Akūts bojājums	Koronāri iemesli
	Aterotromboze plātnītes ruptūras dēļ
	Koronāra disekcija (tostarp aortas disekcijas izraisīta)
	Koronāra spazma
	Koronāra embolija (piemēram, pacientam ar priekškambaru fibrilāciju vai paroksīsmu emboliju)
	Intraluminālā tromba veidošanās neateromas dēļ (piemēram, endotēlija erozija)
	Perkutāna koronāra intervence (zaru kompromitēšanās, oklūzija, embolizācija)
	Vainagarteriju šuntēšana
	Nekoronāri, neskaidri vai jauktas ģenēzes iemesli
	Miokardīts
Hronisks bojājums	Perikardīts, ko parasti pavada subepikardiāls miokarda bojājums (mioperikardīts)
	Akūta kreisā kambara pārslodze (piemēram, hipertensīva krīze, akūta mitrālā vai aortas vārstuļa regurgitācija u.c.)
	Akūta labā kambara pārslodze (piemēram, plaušu artērijos tromboembolija)
	Stresa (Takocubu) kardiomiopātija
	Sirds kontūzija
	Sirds ķirurģiska operācija
	Radiofrekvences katetrablācija
	Toksisks miokarda bojājums (ķīmijterapija, piemēram, antraciklīni, smagi metabolisma traucējumi u.c.)
	Jebkuras (arī nekardiālas) ģenēzes šoks
	Smaga elpošanas mazspēja
	Smaga anēmija
	Rabdomiolīze
	Akūta smaga neiroloģiska slimība (insults, subarahnoidāls asinsizplūdums u.c.)
	Lielā fiziska pārslodze
	Elektrokardioversija/ defibrilācija
	Akūta tahikardija vai bradikardija (īpaši, ja iegūti vai ar hemodinamikas traucējumiem)
	Akūts vaskulīts
	Smagi apdegumi (> 30%)
	Sēpes un citas kritiskas situācijas
	Smaga akūta elpošanas mazspēja
	Akūta tremes reakcija pēc sirds transplantācijas
	Kardiomiopātija (dilatācijas, hipertrofiskā vai cita)
	Infiltratīvas miokarda slimības (amiloidoze, hemohromatoze, sarkoidoze u.c.)
	Klīniski nozīmīga vārstuļa slimība
	Kreisā kambara hipertrofija
	Plaušu arteriālā hipertensija
	Jebkura iemesla hroniska sirds mazspēja (kreisās vai labās puses)
	Hroniska nieru slimība
	Hronisks vaskulīts
	Hroniska tremes reakcija pēc sirds transplantācijas
	Smaga stabila koronāra sirds slimība

6 h. Tātad, lemjot par indikācijām trešajai hs-cTn analīzei, jāņem vērā laiks kopš klīnisko izpausmju sākuma.

Citi miokarda bojājuma iemesli

Svarīgi uzsvērt, ka paaugstināts hs-cTn viens pats nav pietiekams kritērijs, lai diagnosticētu miokarda infarktu! Troponīna rādītāji jāvērtē kopā ar anamnēzi, elektrokardiogrammas pārmaiņām un/vai neinvazīvo attēldiagnostiku un koronārās angiogrāfijas datiem, jo pastāv virkne gadījumu, kad troponīna koncentrācijas paaugstināšanos izraisa dažādas akūtas un hroniskas sirds un citas slimības. Miokarda bojājums ar nekrozi nelielā daudzumā var būt saistīts ar sirds mazspēju, nieru mazspēju, aritmijām, plaušu artērijās trombemboliju u.c. patoloģijām (skat. 4. tabulu).

Miokarda infarkta klasifikācija

Atbilstoši *Trešajai miokarda infarktu universālajai definīcijai* MI klasificē dažādos tipos, pamatojoties uz patoloģiskām, klīniskām un prognostiskām atšķirībām, kā arī dažādām ārstēšanas stratēģijām [9]. Jāuzsver, ka šī klasifikācija tiek arī kritizēta pārsvarā divu iemeslu dēļ. Pirmkārt, ir apšaubāms, vai visi akūti miokarda bojājumi ir jānodēvē par miokarda infarktiem (biežāk 2. tipa, bet arī 4.a un 5. tipa gadījumā). Skat. tālāk diskusiju *Miokarda infarkts vai miokarda bojājums?*

Otrkārt, nav pietiekami pārliecināto zinātnisku pamatojumu tam, uz kā pamata ir izvēlēta troponīnu paaugstināšanās 5 reizes un 10 reizes attiecīgi 4.a un 5. tipa MI definīcijai. Jo sevišķi problemātisks šis jautājums kļūst tieši ar jaunākās paaudzes hs-cTn testiem, kas noved pie izteiktas periprocedurālo miokarda infarktu hiperdiagnoztikas ar neskaidru klīnisko un prognostisko nozīmi. Tā rezultātā tiek apgrūtināta jauno ierīču un farmakoterapiju drošuma izvērtēšana, aprūpes loģistika, kā arī var radīt maldīgu izpratni par ārstu kompetenci. Turklāt invazīvās kardioloģijas sabiedrība vairāk pieturas pie CK-MB noteikšanas, izvērtējot periprocedurālo bojājumu, jo ir norādījumi par tās labāku korelāciju ar pacienta prognozi pēc perkutānas koronārās intervences (PCI). Šajā kontekstā autoru grupa no ASV ierosina ieviest jaunu jēdzienu *klīniski nozīmīgs miokarda infarkts*, kad tiek interpretēts miokarda bojājums pēc koronārās revaskularizācijas (PCI vai vainagartērijas šuntēšanas (KAŠ)), kas tiks apskatīts, raksturojot 4.a un 5. tipa MI [10].

Spontāns miokarda infarkts (1. tips)

Miokarda infarkts tradicionālā izpratnē, kura patoģenēzes pamatā ir aterosklerotiskās plātnītes ruptūra, izčūlojums, fisūras veidošanās, erozija vai disekcija. Tā rezultātā veidojas intralumināls trombs vienā vai vairākās vainagartērijās, un līdz ar to samazinās asins plūsma miokardā vai izveidojas distāli trombocītu emboli ar sekojošu miocītu nekrozi. Pacientam var būt smaga koronāra sirds slimība (KSS), bet reizēm (5–20%) koronāru aterosklerozi angiogrāfiski var neatrast, īpaši sievietēm.

Ishēmiska disbalansa izraisīts sekundārs miokarda infarkts (2. tips)

Miokarda bojājums ar nekrozi gadījumos, kad citi stāvokļi, izņemot KSS, veicina disbalansu starp skābekļa piegādi un/vai pieprasījumu miokardam. Vainagartēriju endotēlija disfunkcija, vainagartērijas spazma, vainagartērijas embolija, tahiaritmijas/bradikārijas, anēmija, elpošanas mazspēja, izteikta hipotensija un hipertensija ar vai bez kreisā kambara hipertrofijas var izraisīt miokarda bojājumu. Kritiski slimiem pacientiem vai slimniekiem, kuriem veikta plašas (nekaridioloģiskas) ķirurģiskas operācijas, miokarda bojājuma marķieru vērtības var paaugstināties tiešo endogēno vai eksogēno cirkulējošo kateholamīnu toksiskās iedarbības dēļ.

Kardiāla nāve miokarda infarkta dēļ (3. tips)

Kardiāla nāve ar simptomiem, kas liecina par miokarda ishēmiju, kopā ar iespējamām jaunām ishēmiskām elektrokardiogrammas pārmaiņām vai no jauna parādījušos Hisa kūlīša kreisās kājiņas blokādi, bet bez pieejamām biomarkieru vērtībām. Nāve notikusi, pirms tika paņemti asins paraugi biomarkieru izvērtēšanai vai pirms biomarkieru koncentrācijas pieauguma.

Ar perkutānu koronāro intervenci (PCI) saistīts miokarda infarkts (4.a tips)

Balona piepūšana PCI laikā bieži izraisa pārejošu ishēmiju, kuru var pavadīt sāpes krūtīs vai ST-T izmaiņas. Periprocedurāls miokarda bojājums ar nekrozi var rasties atsevišķi vai kombinācijā ar koronāra asinsvada disekciju, nozīmīgas vainagartērijas vai zara oklūziju, kolaterālas plūsmas pārtraukšanu, lēnu plūsmu, distālu embolizāciju.

Intrakoronāra tromba vai aterosklerotiskās plātnītes daļiņu embolizācija var būt nenovēršama, lai gan pacients saņem antikoagulantu un antiagregantu papildu terapiju, par spīti aspirācijai vai aizsardzības ierīcēm.

Atbilstoši 2012. gada *Trešajai universālajai MI definīcijai* par 4.a tipa MI būtu jādēvē miokarda bojājums, kas radies PCI laikā, ja konstatē:

- cTn paaugstināšanos **vairāk nekā 5 reizes** virs 99. percentiles ANR pacientiem ar normālām (< 99. percentiles ANR) sākotnējām cTn koncentrācijām vai paaugstināšanos par vairāk nekā 20%, ja pirms PCI cTn līmenis bijis paaugstināts, bet stabils vai krītošs, un
- kādu no papildu kritērijiem:
 - simptomi, kas liecina par miokarda ishēmiju (prolongētas sāpes krūtīs), vai
 - jaunas ishēmiskas ST izmaiņas vai jauna HKKKB, vai jauns patoloģisks Q, vai
 - angiogrāfijas pierādījumi par plūsmas zudumu nozīmīgā vainagartērijā vai persistējošu lēnu plūsmu, plūsmas zudumu, vai embolizāciju, vai
 - attēldiagnostikas pierādījumi par jaunu dzīvotspējīgu miokarda audu zudumu vai jauniem reģionāliem sirds sienīgas kustību traucējumiem.

Kā jau minēts, pastāv nopietnas neskaidrības un diskusijas par to, kādiem jābūt troponīna līmeņa pieauguma kritērijiem, lai runātu **par prognostiski nozīmīgu** miokarda bojājumu, ja tiek izmantoti hs-cTn testi. Nereti troponīna paaugstināšanās ir vairāk saistīta ar pacienta bāzes risku nekā PCI faktoriem. Meijo klīniskās pētījumā troponīna līmenis pirms PCI korelēja ar nāves risku pēc 28 mēnešiem, kamēr trīskārtējs paaugstinājums pēc PCI nekorelēja ar nāves risku [11]. Bieži vien pat vienkāršu un nekomplikētu PCI laikā ir novērojama cTn paaugstināšanās, kas var būt izskaidrojama ar išlaicīgas ishēmijas provocētu troponīna mobilizāciju no kardiomiocītu citosola bez akūta permanenta bojājuma veidošanās. [12]. Līdzīgs mehānisms ir iespējams arī piemēram, tahikardijas, slodzes vai nieru mazspējas gadījumā [10]. Trešās universālās MI definīcijas autori paši publikācijā atzīst, ka piekārtīgas paaugstināšanās kritērijs ir izvēlēts patvaļīgi un nav sevišķi labi pamatots.

Ekspertu grupa, kas pārstāv ASV Kardiovaskulārās angiogrāfijas un intervences biedrību (*Society for Cardiovascular Angiography and Interventions – SCAI*) [10], ir ierosinājusi turpmāk MI definīcijā ieviest jēdzienu

5. tabula | Kardiovaskulārās angiogrāfijas un intervences biedrības piedāvātā klīniski nozīmīga MI definīcija pacientiem pēc PCI vai KAS [10]

Situācija	Informācija par marķieri pirms PCI vai KAS	Definīcija
1.	Normāls CK-MB līmenis	Maksimālais CK-MB līmenis, kas noteikts 48 stundu laikā kopš PCI vai KAS, pieaug $\geq 10 \times$ virs ANR (vai $\geq 5 \times$ virs ANR, ja izveidojušies jauni patoloģiski Q zobi ≥ 2 blakus esošos novadījumos vai jauna persistējoša HKKKB) vai ja CK-MB mērījumi netiek veikti un cTn pirms procedūras ir bijis normāls, 48 h laikā noteikts cTn līmenis pēc PCI pieaug līdz $\geq 70 \times$ virs ANR (vai līdz $\geq 35 \times$ virs ANR, ja izveidojušies jauni patoloģiski Q zobi ≥ 2 blakus esošos novadījumos vai jauna persistējoša HKKKB)
2.	Paaugstināts CK-MB (vai cTn) līmenis, bet stabils vai kritošs	Salīdzinot ar pirmsprocedūras līmeņiem, CK-MB (vai cTn) absolūtā izteiksmē pieaug tādā mērā, kas definēts 1. situācijā
3.	Paugstināts CK-MB (vai cTn) līmenis, bet nav pierādījumu, ka stabils vai kritošs	Salīdzinot ar pirmsprocedūras līmeņiem, CK-MB (vai cTn) absolūtā izteiksmē pieaug tādā mērā, kas definēts 1. situācijā, un ir izveidojušies jauni ST pacēlumi vai depresijas, kā arī tādi klīniski nozīmīgi MI raksturīgi simptomi kā sirds mazspēja (sākusies vai pasliktinājusies) vai noturīga hipotensija

klīniski nozīmīgs MI pēc koronāras revaskularizācijas, kas būtu unificēti izmantojams klīniskos pētījumos, pacientu aprūpē un kvalitātes kontrolē. Autori arī uzskata, ka priekšroka jādod CK-MB periprocedurāla miokarda bojājuma izvērtēšanai, jo tam ir vairāk pierādījumu saistībai ar mortalitātes datiem, ka cTn un CK-MB jāizmanto atšķirīgi paaugstināšanās kritēriji (ņemot vērā norādi no pētījumiem, ka attiecība starp cTn un CK-MB paaugstināšanos ir aptuveni 7 : 1), un MI kritērijiem pēc PCI un KAS jābūt vienādiem (skat. 5. tabulu) [10]. Laiks rādīs, vai šāda definīcija tiks arī starptautiski pieņemta.

Ar stenta trombozi saistīts miokarda infarkts (4.b tips)

Definīcijā šis apakštips ir aprakstīts: "Ar PCI saistīta MI apakškategorija ir stenta tromboze, kuru konstatē angiogrāfijas un/vai autopsijas laikā ar vismaz vienu cTn vērtību pieaugumu un/vai kritumu > 99 . procentiles ANR." Tomēr, ja tiek izmantoti hs-cTn testi, nav iemesla uzskatīt, ka nevarētu pieturēties pie 1.–3. attēlā aprakstītā diagnostiskā algoritma arī šī nosacīti spontānā notikuma gadījumā.

Ar atkārtotu stenozi saistīts miokarda infarkts (4.c tips)

Ar PCI saistīts MI, definēts kā $\geq 50\%$ stenoze koronāras angiogrāfijas laikā, vai komplekss bojājums, kas saistīts ar cTn vērtību pieaugumu un/vai kritumu > 99 . procentiles

ANR un bez citas ievērojami obstruktīvas KAS pēc:

- sākotnēji veiksmīgi implantēta stenta vai
- vainagarterijas stenozes dilatācijas ar balona angioplastiju ($< 50\%$).

Ar vainagarteriju šuntēšanu (KAS) saistīts miokarda infarkts (5. tips)

Vainagarteriju šuntēšanas laikā daudzi faktori var izraisīt periprocedurālu miokarda bojājumu ar nekrozi. Tie ietver tiešu miokarda traumu no:

- šuvju uzlikšanas vai sirds manipulācijām;
- vainagarteriju disekcijas;
- globālas vai reģionālas ishēmijas, kas saistīta ar nepietiekamu sirds aizsardzību operācijas laikā;
- mikrovaskulāriem notikumiem, kas saistīti ar reperfūziju;
- miokarda bojājuma, ko izraisa skābekļa brīvie radikāļi, vai
- nespējas atjaunot perfūziju visās miokarda daļās [9].

Magnētiskās rezonanses izmeklējumus pētījumi liecina, ka lielākā daļa nekrozu nav fokālas, bet ir difūzas un lokalizētas subendokardā [9].

Trešajā miokarda infarkta universālajā definīcijā kā 5. tipa MI kritēriji tiek minēti:

- cTn paaugstināšanās **vairāk nekā 10 reizes** virs 99. procentiles ANR pacientiem ar normālām (< 99 . procentiles ANR) sākotnējām cTn koncentrācijām un
- kāda no papildu pazīmēm:

- jauni patoloģiski Q viļņi vai jauna HKK-KB, vai
- angiogrāfiski dokumentēta jauna šunta vai jauna natīva vainagarterijas oklūzija, vai
- attēldiagnostikas pierādījumi par jaunu dzīvotspējīgu miokarda audu zudumu vai jaunu reģionālu sirds sienas kustību anomāliju.

Diemžēl definīcijā nav aprakstīts, ko uzskatīt par 5. tipa MI, ja miokarda bojājuma marķieri bija paaugstināti jau pirms KAS. Tāpat vēlreiz jāatgādina iepriekš pieminētā diskusija par troponīna pārlieko jutīgumu, lai diagnosticētu klīniski nozīmīgu 5. tipa MI, tāpēc ir izteikts priekšlikums, ka desmitkārtīga marķiera paaugstināšanās varētu attiekties tikai uz CK-MB kā izvēles marķieri šajā situācijā [10]. Ja tiek izmantots cTn, tad par klīniski nozīmīgu varētu uzskatīt tā paaugstināšanos $\geq 70 \times$ virs ANR vai $\geq 35 \times$ virs ANR, ja to pavadā jaunu Q zobu vai jaunās HKKKB attīstīšanās (skat. 5. tabulu) [10].

Miokarda infarkts vai miokarda bojājums?

Lai cik paradoksāli tas būtu, uzlabojoties troponīnu testu jutīgumam un mūsu iespējām noteikt pat niecīgu miokarda bojājumu, kļūst arvien neskaidrāks jautājums, ko tieši nosaukt par miokarda infarktu (skat. sadaļu *MI klasifikācija*). Pacientiem ar dabisku slimības norisi un 3. tabulā aprakstītajiem abiem nosacījumiem šaubām par MI diagnozi nevajadzētu būt. Savukārt troponīna līmeņa akūta paaugstināšanās bez 3. tabulā 2. punktā aprakstītajām pazīmēm liecinās par akūtu miokarda bojājumu, ko nevajadzētu saukt par miokarda infarktu.

Diskusija par nomenklatūru nav tikai akadēmiska, bet arī ar praktisku un psiholoģisku nozīmi. Piemēram, jaunai sievietei ar ielīgušu supraventrikulāras tahikardijas paroksismu novērojām troponīna paaugstināšanos vairākas reizes virs 99. procentiles. Ja nav nekādu norādījumu par ishēmiju subjektīvi vai objektīvi, var runāt tikai par miokarda bojājumu. Ja novērojām stenokardijai raksturīgas sāpes (lai gan sāpju interpretācija ne vienmēr ir vienprātīga) un izteiktu ST depresiju (kas tāpat bieži tiek novērota arī asimptomātiskiem pacientiem, ja ir izteikta tahikardija), vai tādēļ mums tas jādiagnostizē kā MI? Šājas situācijas nav vienprātīgas nostājas un debātes turpinās. Lai gan atbilstoši MI definīcijai varētu šķist, ka 2. tipa MI diagnozi minētajā piemērā var rakstīt, atļaujiet to apšaubīt.

Troponīna paaugstināšanās mehānismi nekoronāru akūtu un hronisku slimību dēļ

Troponīna koncentrācijas paaugstināšanās cēlonis varētu būt **tiešs miokarda bojājums**. Troponīna izdalīšanās asins plazmā notiek pēc trulas krūškurvja traumas (sirds kontūzijas), pēc elektrokardiostimulatoru implantācijas, pēc sirds transplantācijas vai sirds iekaisīgo slimību dēļ [13]. Prospektīvā pētījumā, kurā piedalījās 110 pacienti pēc sirds transplantācijas, 51% pacientu saglabājās pastāvīgi paaugstināta troponīna koncentrācija, kas bija saistīta ar fibrīna izgulsnēšanos sīkajos asinsvados un starp kardiomiocītiem [14]. **Amiloidozes** gadījumā ekstracelulāra amiloīda izgulsnēšanās izraisa kardiomiocītu kompresiju, radot miokarda bojājumu. Lielu devu **ķīmijterapijai** piemīt kardiotsksiski efekti, kas turpmāk izraisa kreisā kambara disfunkciju [13].

Kardiospecifisko troponīnu koncentrācijas pieaugums ir aprakstīts saistībā ar **kreisā kambara hipertrofiju**. Vienā pētījumā, kurā piedalījās 74 pacienti bez klīniski pie-

rādītas aktīvas miokarda ishēmijas, gandrīz vienai trešdaļai pacientu ar ievērojamu kreisā kambara hipertrofiju bija konstatēta paaugstināta troponīna koncentrācija [15]. Kreisā kambara hipertrofija var izraisīt subendokardiālu ishēmiju, palielinot skābekļa patēriņu palielinātai muskuļu masai, vienlaikus ar samazinātām plūsmas rezervēm sakarā ar remodelētu koronāro mikrocirkulāciju. Līdzīgi novērojumi bija veikti pacientiem ar **aortas vārstuļa slimību**, kurā paaugstināta troponīna koncentrācija bija saistīta ar lielāku kreisā kambara sienas biezumu un augstāku sistolisko spiedienu plaušu artērijā [16].

Sastrēguma sirds mazspējas gadījumā **tīlpuma un spiediena pārslodze** gan kreisajā, gan labajā kambarī veicina pārmērīgu **sirds sienas iestiepumu** un rezultātā miofibrillu bojājumu. Tas izraisa kardiospecifisko troponīnu atbrīvošanos bez miokarda ishēmijas. Iestiepuma teorija izveidojās no vairākiem pētījumiem, kas pierādīja ciešu korelāciju starp troponīnu un B tipa nātrijurētisko peptīdu (labā un kreisā kambara sienas iestiepuma marķieri). Izolētajās žurku sirdīs

pierādīja troponīna izdalīšanos palielinātas pirmsslodzes dēļ neatkarīgi no miokarda ishēmijas. Turklāt *in vitro* eksperimentos saistīja miokarda sienas iestiepumu ar programmētu šūnu nāvi. Akūta vai hroniska sastrēguma sirds mazspēja kopā ar papildu faktoriem, tostarp renīna-angiotensīna sistēmas aktivāciju, simpātisku stimulāciju, iekaisuma mediatoriem, atbild par kardiomiocītu bojājumu un nāvi. Progresējošs kardiomiocītu zudums izskaidro sliktu prognozi pacientiem ar sirds mazspēju un paaugstinātu troponīna koncentrāciju [2].

Pacientiem ar **kardiopulmonālām slimībām** bieži ir paaugstināta troponīna koncentrācija **sirds labās puses iestiepuma dēļ**. Piemēram, troponīna koncentrācijas paaugstināšanas incidence pacientiem ar akūtu plaušu artēriju trombemboliju variēja no 16% līdz 50% [17]. Straujš labā kambara skābekļa pieprasījuma pieaugums, labā kambara intramurāla spiediena pieaugums, samazināta sirds izviede, endoteliālu mediatoru (tromboksāna, serotonīna, endotēlīna) izdale veicina labā kambara ishēmiju un akūtu dilatāciju [13].

Pacientiem ar **plaušu arteriālo hipertensiju** paaugstināta troponīna koncentrācija bija konstatēta 14% gadījumos. Tā korelēja ar ātrāku sirdsdarbību, zemāku skābekļa piesātinājumu jauktajās venozajās asinīs, augstāku B tipa nātrijurētiskā peptīda līmeni, būtiski pasliktinātu divu gadu dzīvildzi (81% salīdzinājumā ar 29%) [18].

Troponīna koncentrācijas paaugstināšanos var izraisīt arī **neatbilstība starp miokarda skābekļa patēriņu un piegādi** bez ievērojamām vainagartēriju stenožēm vai ateroskleroze, vai gadījumos, kad koronāro asinsvadu stenozes ir stabilas, bet būtiski pieaug pieprasījums, piemēram, sepes, sistēmiska iekaisuma reakcijas sindroma, hipotensijas vai hipovolemijas gadījumos. Visi minētie klīniskie gadījumi izraisa tahikardiju, kas paaugstina miokarda skābekļa patēriņu un vienlaikus samazina skābekļa piegādi miokardam, saīsinot diastoles laiku, kurā notiek lielākā miokarda perfūzijas daļa [2]. Pētījumi rāda, ka no 20 septiskiem pacientiem, kas ārstējās intensīvās terapijas nodaļā, 85% pacientu bija konstatēta paaugstināta troponīna koncentrācija un 59% pacientu nebija pierādījumu par ievērojamu KSS [19]. Zinātnieks Tomass Gestss (*T.M. Guest*) ar kolēģiem konstatēja, ka paaugstināta troponīna koncentrācija bieži atrodama kritiski slimiem pacientiem un saistīta ar augstu mirstību [20]. Līdzīgi arī Ammans un viņa kolēģi intensīvās terapijas nodaļā novēroja 58 pacientus bez norādēm uz akūtu koronāro sindromu (AKS), no kuriem 55% pacientu ar paaugstinātu troponīna koncentrāciju bija ievērojami augstāki audzēju nekrozes faktora α (TNF- α), interleikīna 6 (IL-6) un C reaktīvā olbaltuma (CRO) rādītāji nekā pacientiem ar normālu troponīna koncentrāciju; KSS bija izslēgta 72% pacientu [21].

Paaugstinātu troponīna koncentrāciju bieži novēro akūta išēmiska insulta vai intrakraniālās hemorāģijas gadījumos. Veiktajos pētījumos līdz 27% pacientu ar akūtu cerebrālu infarktu un 20–40% pacientu ar subarahnoidālo asinsizplūdumu bija konstatēti paaugstināti troponīna rādītāji [13, 22, 23]. Visticamāk, miokarda bojājumu šādos gadījumos izraisa **veģetatīvās nervu sistēmas nelīdzsvarotība ar pārmerīgu simpātisko aktivitāti un palielinātu kateholamīnu iedarību uz miokarda šūnām**, nevis hroniska KSS [24]. Autopsijās bija konstatētas histoloģiski blīvas eozinofilas joslas miokardā gan pacientiem ar išēmiskām pārmaiņām, gan ar pilnīgi normālu elektrokardiogrammu. Iespējams, ka akūta galvas smadzeņu bojājuma dēļ masīvi izdalās norepinefrīns no miokarda simpātisko nervu galiem uz mio-

karda interstīciju, kas veicina miocītu nekrozi un kontraktilo disfunkciju [13].

Pacientiem ar **hroniskas obstruktīvas plaušu slimības** (HOPS) uzliesmojumu arī ir konstatētas paaugstinātas troponīna koncentrācijas asins plazmā [25]. Troponīna pacēlums atzīts par neatkarīgu rādītāju, kas liecina par neinvazīvas mehāniskas ventilācijas nepieciešamību pacientiem, kas stacionēti ar HOPS paasinājumu. Hipoksija, hiperkapnija, plaušu arteriāla hipertensija veicina miokarda bojājumu akūta HOPS uzliesmojuma laikā [25].

Īslaicīga un neliela troponīna paaugstināšanās iespējama arī paaugstinātās sūnu membrānu caurlaidības dēļ bez nekrozes izveidošanās [2]. Šis mehānisms varētu izskaidrot nelielos troponīna paaugstinājumus pēc **tahikardijas**, piemēram, priekškambaru fibrilācijas paroksismiem citādi veselīem pacientiem [26].

Pat veselīem indivīdiem, nodarbojoties ar sportiskām aktivitātēm, pieaug miokarda pieprasījums pēc skābekļa, līdz ar to novēro paaugstinātu miokarda bojājuma marķieru līmeni asins serumā. Šis parādības otrs izskaidrojums varētu būt šāds: stress veicina **brīvo radikāļu atbrīvošanos** organismā, kas izraisa pārejošu **kardiomiocītu membrānu caurlaidības paaugstināšanos** un troponīnu izdalīšanos uz citosolu. Pētījums ar žurkām apstiprināja šo hipotēzi: bija konstatēts, ka troponīna koncentrācijas pārmērīgs serumā sakrita ar malondialdehīda (brīvo radikāļu lipīdu peroksidācijas marķieris) koncentrācijas pieaugumu miokardā. Sporta aktivitāšu izraisīta dehidratācija, traucēts skābekļa-bāzu līdzsvars organismā arī saistīts ar paaugstinātu sūnu membrānu caurlaidību [13].

Vai tik augsta jutīguma cTn testi nerada vairāk problēmu nekā klīniskos ieguvumus?

Akūta koronāra sindroma pacientu izvērtēšanas, loģistikas un ārstēšanas kontekstā vislabāk uz šo jautājumu atbild N. L. Millsa un kolēģu pētījums, kurā tika secīgi iekļauti visi pacienti ar aizdomām par AKS [27]. Tika lieliski pierādīts, ka viņiem pieejamā hs-cTnT testa ANR 0,05 ng/ml ieviešana (salīdzinot ar 0,2 ng/ml iepriekšējam testam) palīdzēja diagnosticēt vairāk augsta riska pacientu, kam ar iepriekšējās paaugstināšanas metodi MI nebūtu diagnosticēts, un tas uzlaboja pacientu prognozi.

Pētījums sastāvēja no divām daļām: validācijas fāzes ($n = 1038$) un ieviešanas fāzes ($n = 1054$), lai gan abās tika noteikts

hs-cTnT. Validācijas fāzē ārstiem bija pieejama informācija par troponīnu koncentrāciju tikai viirs iepriekš izmantotā diagnostiskā sliekšņa (0,20 ng/ml), un zemāks līmenis tika uzskatīts par normu. Savukārt ieviešanas fāzē ANR tika samazināts līdz 0,05 ng/ml, kas atbilda jaunās metodes 99. procentilei. Pacienti tika apsekoti 1 gadu attiecībā uz kardiāliem notikumiem (atkārtots miokarda infarkts un nāve) un tika sagrupēti pēc augsta jutīguma troponīna 1 koncentrācijas 3 grupās ($< 0,05$ ng/ml, 0,05–0,19 ng/ml, un $\geq 0,20$ ng/ml).

Validācijas fāzē pacientiem ar hs-cTnT koncentrācijām no 0,05 līdz 0,19 ng/ml bija vairāk notikumu (nāve vai atkārtots miokarda infarkts) 1 gada laikā (39%) nekā pārējās divās grupās ar augstāku vai zemāku troponīna koncentrāciju (attiecīgi 24% un 7%)! Ieviešanas fāzē klīniskie iznākumi pacientiem ar troponīna koncentrācijām no 0,05 līdz 0,19 ng/ml ievērojami uzlabojās (39% salīdzinājumā ar 21%; $p=0,01$), jo pacienti tika labāk atpazīti un biežāk ārstēti ar antitrombotiskiem līdzekļiem un PCI, kamēr iznākumi pacientiem ar troponīna koncentrācijām $< 0,05$ ng/ml un $\geq 0,20$ ng/ml palika nemainīgi.

Tātad ar hs-cTn testu visbūtiskākais klīniskais ieguvums ir tiem pacientiem ar AKS, kam ar iepriekšējās paaugstināšanas testi troponīna paaugstināšanos nebija iespējams noteikt [27].

Nākotnē risināmie jautājumi

Viens no aktuāliem jautājumiem ir atšķirīgu references normu lietojums vīriešiem un sievietēm, kā arī dažādās vecuma grupās. Sievietēm ir mazāk izteikts troponīna kāpums akūta MI gadījumos [7–9]. Iespējams, ka dažām pacientu grupām, piemēram, diabēta slimniekiem un vecumā > 70 gadiem, varētu tikt ieviestas atšķirīgas cTn izmaiņu robežvērtības, jo bāzes līmenis parasti ir augstāks [9]. Jāizprot troponīnu dinamika arī citās pacientu apakšgrupās (īpaši nieri slimību gadījumos).

Tā kā hs-cTn tiek mērīti, izmantojot enzīmu imūnsorbcijas testus (ELISA), kā ar visiem imūntestiem, hs-cTn kvantifikāciju var ietekmēt reaģentu antivielu un analizējamās vielas (cTn) mijiedarbība, radot viltus pozitīvus vai negatīvus rezultātus. Autoantivielas pret cTnI vai cTnT atrodamas 5–20% indivīdu un var samazināt cTn atklāšanas iespēju [8]. Turklāt fetālās cTn izoformas var būt reekspresētas saslimušos skeleta muskuļos un atklātas ar cTn testiem, parādot viltus pozitīvas vērtības. Izmanto vairākas metodes, tostarp bloķējošu

reagentu lietošanu, testu pārprojektēšanu, antivienu fragmentu izmantošanu, lai samazinātu kļūdainu rezultātu iespēju. Tomēr šīs metodes pilnībā tos nenovērš. Turklāt pastāv atšķirības izmērītās cTn vērtības, balstoties uz parauga tipu (serums pret heparinizētu plazmu, pret EDTA – etilēndiamintetraetiskābes – plazmu). Hemolīze var ietekmēt cTn mērījumu precizitāti, no kuras grūti izvairīties, īpaši ar asins paraugiem no perifērām vēnām un it īpaši intensīvās terapijas nodaļās [8].

Nepieciešami prospektīvi pētījumi, lai noskaidrotu, vai hs-cTn var izmantot kā prognostisku marķieri pēc revaskularizācijas un kādas ir optimālās robežvērtības, lai definētu klīniski nozīmīgu periprocedurālu MI. Šķiet ļoti ticams, ka tiks mainītas MI definīcijas. Jāvienojas, kādos gadījumos lietot jēdzienu *miokarda bojājums*, nevis *miokarda infarkts*. Tomēr pamatprincips akūta miokarda bojājuma pierādīšanai paliks nemainīgs: biomarkiera pieaugums un/vai kāpums dinamiskā. Jāturpina pētījumi par troponīnu intraindividuālām un interindividuālām variācijām. Atklāts ir jautājums, vai prognostiskās robežvērtības ir atšķirīgas dažādu miokarda bojājuma akūtu un hronisku mehānismu gadījumos. Cik stundas kopš klīnisko izpausmju sākuma varētu pietikt ar vienu analīzi, lai droši izslēgtu MI (*Rule-out* salīdzinājumā ar *Rule-in*)? Kā interpretēt cTn procentuālās izmaiņas, kad laika intervāls starp divām analīzēm ir krietni garāks nekā vadlīnijās ieteiktās 3 h? Kā no troponīnu viedokļa definēt ve-

selu individu? Vai nedaudz paaugstināts cTn līmenis (tuvu pie 99. procentiles) šķietami veselai personai nenorāda uz nediagnostiscētu miokarda slimību?

Neviens no šiem jautājumiem nedrīkst būt iemesls izvairīgai attieksmei pret hs-cTn. Augsti jutīgie cTn testi tikai apstiprina to, cik svarīga ir ārstu klīniskā domāšana un ka ar jau esošajām zināšanām tos varam sekmīgi izmantot praksē. Tomēr jaunām un modernām tehnoloģijām, kā nekad agrāk, ir nepieciešams gudrs lietotājs.

Kopsavilkums par hs-cTn lietošanu klīniskajā praksē

- Troponīns ir miokarda bojājuma, nevis specifisks akūta MI marķieris. Ar sērījveida testēšanu ir iespējams diferencēt akūtu miokarda bojājumu no hroniska, bet ne diagnosticēt akūta bojājuma patofizioloģisko mehānismu.
- Kā hs-cTn ANR jāizmanto veselās populācijas 99. procentiles koncentrācija, kas katram no pieejamiem testiem ir atšķirīga. Kā vienotu mērvienību Latvijā ieteicams lietot ng/L.
- Asins paraugus pacientiem ar aizdomām par akūtu miokarda infarktu jāņem stacionāras brīdī un 3 h vēlāk. Atkārtoti hs-cTn jānosaka 6 h pēc pirmā testa, ja pēc iepriekšējiem diviem testiem miokarda akūts bojājums pārliecinoši neapstiprinās, bet klīniski akūta miokarda infarkta varbūtība nav izslēgta.

- Par akūtu miokarda bojājumu liecinās hs-cTn līmeņa pieaugums > ANR un par vismaz 50% no ANR, ja sākotnējais (pirmais analizētais) līmenis ir bijis < ANR, vai pieaugums par vismaz 20%, ja sākotnējais līmenis ir bijis > ANR.
- Stabili nedaudz paaugstināts hs-cTn līmenis > ANR, kas nemainās par vairāk kā 20% no sākotnējās vērtības, ar lielāku varbūtību norāda uz hronisku miokarda bojājumu. Tomēr troponīna līmeņa neliela samazināšanās dinamiskā var būt izskaidrojama arī ar akūtu miokarda bojājumu, kas noticis pirms dažām dienām līdz 2 nedēļām. Šaubu gadījumā apsverama atkārtota pārbaude ar lielāku laika intervālu (piemēram, pēc 1–2 nedēļām).
- Izvērtējot pacientus ar aizdomām par spontānu AKS vairākumā gadījumu pietiek ar hs-cTn noteikšanu, un citu akūtas miokarda nekrozes marķieru, piemēram, mioglobīna vai CK-MB, rutīna testēšana netiek ieteikta.
- Pacientiem, kam tiek izvērtēts periprocedurāls (PCI vai KAS) miokarda bojājums, hs-cTn interpretācija ir neskaidra. Klīniski nozīmīga 4.a vai 5. tipa MI diagnostikai priekšroka pagaidām ir dodama CK-MB masai. Ja tiek izmantoti cTn, tad diagnostiskie kritēriji ir stingrāki.
- Gan akūta, gan hroniska bojājuma gadījumā paaugstināts hs-cTn līmenis vienmēr norāda uz augstāku pacienta risku un nelabvēlīgu prognozi.

Interese konflikta deklarācija

G. Latkovskis ir saņēmis honorārus no *Siemens Osakeyhtio* Latvijas filiāles par lekcijām par hs-cTn tēmu.

Literatūra

1. Ru-Yi Xu, Xiao-Fa Zhu, Ye Yang, Ping Ye. Review: High-sensitivity cardiac troponin T. *J Ger Cardiol*. 2013; 10:102-109.
2. Jeremias A., Gibson C.M. Narrative Review: Alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med*. 2015; 162:785-791.
3. Freda B.J., Tang W.H.W., van Lente F. et al. Cardiac troponins in renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 12:2065-71.
4. Wayand D., Baum H., Schatzle G., Schaff J., Neumeier D. Cardiac troponin T and I in end-stage renal failure. *Clin Chem*. 2000; 46:1345-50.
5. Flores-Solis LM, Hernández-Domínguez J.L. Cardiac troponin I in patients with chronic kidney disease stage 3 to 5 in conditions other than acute coronary syndrome. *Clin Lab*. 2014; 60(2):281-90.
6. Wang S., Qin L., Wu T., Deng B., Sun Y., Hu D., Mohan C., Zhou X.J., Peng A. Elevated cardiac markers in chronic kidney disease as a consequence of hyperphosphatemia-induced cardiac myocyte injury. *Med Sci Monit*. 2014; 20:2043-53.
7. Thygesen K., Maier J., Giannitsis E. et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012; 6:1-7.
8. Korteley F., Jaffe A. Preparing the United States for high-sensitivity cardiac troponin assays. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(17):1753-58.
9. Thygesen K., Alpert J., Jaffe A. et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012; 1:1-7.
10. Moussa I., Klein L., Shah B. et al. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(17):1563-1570.
11. Prasad A., Rihal CS, Lennon RJ, et al. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes after percutaneous coronary intervention: An analysis of preintervention and postintervention troponin T levels in 5487 patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2008; 1:10-9.
12. Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin elevations inpatients without acute coronary syndrome. *Circulation*. 2002; 106:666-71.
13. Tanindi A., Cerni M. Troponin elevation in conditions other than acute coronary syndromes. *Vascular Health and Risk Management*. 2011; September. 597-603.
14. Labaree C.A., Nelson D.R., Cox C.J., et al. Cardiac-specific troponin I levels and risk of coronary artery disease and graft failure following heart transplantation. *JAMA*. 2000; 284:457-64.
15. Hamwi S.M., Sharma A.K., Weissman N.J., et al. Troponin-I elevation in patients with increased left ventricular mass. *Am J Cardiol*. 2003; 92:88-90.
16. Nunes J.P., Mota Garcia J.M., Farinha R.M., et al. Cardiac troponin I in aortic valve disease. *Int J Cardiol*. 2003; 89:281-5.
17. Yalamanchili K., Sukhija R., Aronow W.S. et al. Prevalence of increased cardiac troponin I levels in patients with and without acute pulmonary embolism and relation of increased cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2004; 93:263-4.
18. Torbicki A., Kuzyna M., Kuca P. et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2003; 108:844-8.
19. Ammann P., Fehr T., Minder E.L., et al. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2001; 27:965-9.
20. Guest T.M., Ramanathan A.V., Tuteur P.G., et al. Myocardial injury in critically ill patients. A frequently unrecognized complication. *JAMA*. 1995; 273:1945-9.
21. Ammann P., Maggiorini M., Bertel O., et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41:2004-9.
22. Troczynski M., Indreavik B., Rossvoll O., et al. Myocardial injury in acute stroke assessed by troponin I. *Tidskr Nor Laegeforen*. 2001; 121:421-5.
23. Tung P., Kopelink A., Banki N., et al. Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2004; 35:548-51.
24. Homma S., Grahame-Clarke C. Editorial comment-myocardial damage in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2004; 35:552-3.
25. Baillard C., Bousarsar M., Fosse J.P., et al. Cardiac troponin I in patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med*. 2003; 29:584-9.
26. Zellweger M.J., Schaub B.A., Cron T.A., et al. Elevated troponin levels in absence of coronary artery disease after supraventricular tachycardia. *Swiss Med Wkly*. 2003; 133:439-41.
27. Mills N., Churchhouse A., Lee K. et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA*. 2011; 305(12):1210-1216.
28. Ebashi S., Kodama A. 1965. A new protein factor promoting aggregation of tropomyosin. *J. Biochem*. 58:107.