

## СОВРЕМЕННЫЕ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТРОПОНИНОВ В ДИАГНОСТИКЕ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ИШЕМИИ И ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Кремнева Л. В.<sup>1</sup>, Суплютов С. Н.<sup>1</sup>, Шалаев С. В.<sup>2</sup>

При использовании высокочувствительных методов определения тропонинов (hs-cTn) повышение последних более нижнего предела определения выявляется у большинства, в том числе более 99-ой перцентили — у 10-15% больных стабильной стенокардией. Степень повышения hs-cTn соотносится с тяжестью поражения коронарных артерий и выраженностью ишемии миокарда. Повышенные уровни hs-cTn ассоциированы с увеличенным риском общей, сердечной смертности, а также госпитализаций в связи с хронической сердечной недостаточностью.

**Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 160–164**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-160-164>

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия, высокочувствительные тропониновые тесты, ишемия миокарда, прогноз.

ГБОУ ВПО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, Россия.

Кремнева Л. В.\* — д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС, Суплютов С. Н. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой

клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС, Шалаев С. В. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

[Kremnevalv01@gmail.com](mailto:Kremnevalv01@gmail.com)

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, НПО — нижний предел определения, СД — сахарный диабет, СтСт — стабильная стенокардия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, hs-cTn — высокочувствительные тропонины, ls-cTn тесты — низко чувствительные тропониновые тесты, ms-cTn тесты — умеренно чувствительные тропониновые тесты, Tn — тропонины, us-cTn тесты — ультрачувствительные тропониновые тесты.

Рукопись получена 10.04.2016

Рецензия получена 23.05.2016

Принята к публикации 30.05.2016

## MODERN HIGH-SENSITIVE TROPONIN DIAGNOSTIC METHODS IN ASSESSMENT OF MYOCARDIAL ISCHEMIA AND PROGNOSTICAL VALUE FOR CHRONIC CORONARY HEART DISEASE

Kremneva L. V.<sup>1</sup>, Suplotov S. N.<sup>1</sup>, Shalaev S. V.<sup>2</sup>

While using the highly sensitive tests of troponins (hs-cTn), increased levels above the lower limit can be found in most of patients, and levels more than 99th percentile — in about 10-15% patients with stable angina. The grade of hs-cTn increase correlates with severity of coronary lesion and level of myocardial ischemia. Elevated levels of hs-cTn are associated with increased risk of general and cardiovascular mortality, as hospitalizations due to chronic heart failure.

**Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 160–164**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-160-164>

Тропониновые тесты были внедрены в клиническую практику в 80-е годы прошедшего столетия и до настоящего времени используются для диагностики инфаркта миокарда (ИМ). Считают, что при гибели кардиомиоцитов происходит разрушение тропомиозиновых комплексов и поступление тропонинов (Tn) в периферический кровоток.

Tn содержатся в кардиомиоцитах преимущественно в структурно-организованной форме (связаны с миофиламентами сократительного аппарата клетки) и лишь небольшое их количество находится в цитоплазме в свободном виде — до 7% от общего содержания Tn [1]. Тропониновый комплекс состоит из трех компонентов — TnT, TnI, TnC и участвует в обеспечении сократительной функции кардиомиоцитов. К кардиоспецифичным маркерам некроза относят только

**Key words:** stable angina, high-sensitive troponin tests, myocardial ischemia, prognosis.

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

TnT и TnI, так как по аминокислотной последовательности TnC, содержащийся в кардиомиоцитах и скелетных мышцах, идентичен. Содержание TnT в кардиомиоцитах примерно в 2 раза больше, чем TnI [2].

Тот факт, что выявление в кровотоке Tn длительное время расценивалось преимущественно как признак некроза миокарда, был связан с использованием в клинической практике низкочувствительных методов определения Tn. Эти методы позволяли выявить лишь достаточно большие зоны некроза сердечной мышцы, часть мелкоочаговых ИМ оставались не диагностированными. Эти методы не обнаруживали наличие Tn в кровотоке у больных стабильной стенокардией (СтСт) и у здоровых лиц.

Ситуация существенно изменилась с появлением новых высокочувствительных и ультрачувствитель-

ных Tn тестов. Сегодня, в зависимости от степени чувствительности лабораторных методов определения, Tn тесты делят на 4 группы: низкочувствительные (ls-cTn) (способны выявлять лишь достаточно высокое содержание Tn в крови), умеренно чувствительные (ms-cTn), высокочувствительные (hs-cTn) и ультрочувствительные (us-cTn) [3]. Hs-cTn методы способны выявлять очень низкие концентрации Tn в крови — 2-5 нг/л, us-cTn — до 0,01 нг/л. Использование hs-cTn методов в клинической практике способствовало формированию представлений о “нормальном уровне” Tn. За нормальный уровень Tn принимают уровень, соответствующий 99-ой перцентили. 99-я перцентиль или верхний предел нормы — это уровень, при котором 99 из 100 лиц популяции будут иметь истинно отрицательный результат и только один из 100 — ложно-положительный результат. Ms-cTn тесты определяют содержание Tn крови, находящегося выше 99-ой перцентили, hs-cTn тесты — ниже уровня 99-ой перцентили [4]. Уровень, соответствующий 99-ой перцентили, для диагностических тестов разных производителей колеблется от 8 до 20 нг/л [5, 6]. Нижний предел определения (НПО) для us-cTn тестов различных производителей составляет 0,01-0,2 нг/л [3].

При использовании hs-cTn методов у больных, поступающих в приемные отделения стационаров в связи с острыми болями в грудной клетке, обнаружено, что у части пациентов без признаков ИМ выявляются повышенные уровни Tn в крови. Так, в исследовании Javed U, et al. (2009) [7] повышенный уровень hs-cTnI имели 23,8% лиц среди 2944 обследованных пациентов, поступивших в стационар с подозрением на ОКС. ИМ диагностирован только у 29,5% от числа больных с повышенным уровнем hs-cTnI, у остальных повышение hs-cTnI не было связано с ИМ.

Аналогичные данные получены в крупном исследовании Mueller M, et al. (2013) [8]. При обследовании 3327 пациентов, обратившихся в стационар по поводу острых болей в грудной клетке, острый коронарный синдром (ОКС) диагностирован только у 11% больных, у 13,5% лиц имелось повышение уровня hs-cTnT, не связанное с ОКС.

В дальнейшем было обнаружено, что повышенные уровни hs-cTn выявляются не только у больных с ИМ, но небольшое повышение Tn может быть обнаружено у части лиц со СтСт, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также при сахарном диабете (СД), хронической почечной недостаточности, тромбоэмболии легочной артерии и другой патологии [9-13]. Считают, что причиной небольшого повышения hs-cTn у таких пациентов являются микроповреждения миокарда [14].

При обследовании больных СтСт с применением высокочувствительных методов выявления Tn обнаружено, что повышение hs-cTn более НПО имеется

у преобладающего числа, а более 99-ой перцентили (диагностически значимого уровня для ИМ) — у части лиц.

Были проведены исследования по оценке взаимосвязи уровня hs-cTn и тяжести поражения коронарного русла у больных хронической ИБС.

В исследовании Ndrepera G, et al. (2011) [15] больным со СтСт проводили коронарографию и измеряли уровни hs-cTnT. Выявлено, что при однососудистом поражении коронарного русла доля лиц с уровнем hs-cTn, превышавшем 99-ю перцентиль (более 14 нг/л), составила 17,7%, при двухсосудистом — 25,1%, при многососудистом — 35,5%.

В работе Ucar H, et al. (2013) [16] оценена взаимосвязь между уровнями hs-cTnT и тяжестью поражения коронарных артерий по индексу SYNTAX. У 411 больных СтСт без признаков ХСН в возрасте  $62 \pm 9,9$  лет измерены уровни hs-cTnT в крови. Всем пациентам выполнена коронарография, тяжесть поражения коронарного русла оценена по индексу SYNTAX. Медиана индекса SYNTAX у всех пациентов составила 10,3 балла. В зависимости от уровня hs-cTnT всех больных поделили на 2 группы: 1 группа — больные с уровнем hs-cTnT  $< 9,5$  нг/л, 2 группа — пациенты с уровнем hs-cTnT  $\geq 9,5$  нг/л. Выявлено, что больные с уровнем hs-cTnT  $\geq 9,5$  нг/л в сравнении с пациентами 1 группы были старше, чаще имели артериальную гипертонию, СД, у них были выше уровни креатинина, высокочувствительного С-реактивного белка и гликемии, индекса SYNTAX (17 против 6 баллов). При многофакторном регрессионном анализе обнаружена тесная взаимосвязь между уровнями hs-cTnT и индексом SYNTAX ( $r=0,661$ ,  $P<0,001$ ), СД ( $r=0,107$ ,  $P<0,031$ ). Проведенный ROC — анализ показал, что значением hs-cTnT, ассоциированным с высоким индексом SYNTAX, является уровень 9,6 нг/л с чувствительностью 78,5% и специфичностью 77,8%. Кроме hs-cTnT предикторами высокого индекса SYNTAX являлись возраст, СД, повышенный уровень креатинина и гликемии. В целом, в исследовании Ucar H, et al. (2013) [16] показано, что уровень hs-cTnT  $\geq 9,6$  нг/л у больных СтСт отражает тяжелое поражение коронарных артерий (медиана индекса SYNTAX — 17 баллов) и, вероятно, является показанием к проведению коронарографии и, возможно, чрескожного коронарного вмешательства.

Взаимосвязь между тяжестью поражения коронарных артерий и уровнями hs-cTnT у больных СтСт оценена в исследовании Korosoglou G, et al. (2011) [17]. 128 больным СтСт проведена компьютерная ангиография коронарных артерий и измерен уровень hs-cTnT. 99-я перцентиль для hs-cTnT составлял 14 нг/л. При компьютерной ангиографии коронарных артерий оценивали выраженность стенозов, свойства бляшек: мягкие, некальцинированные, кальцинированные, смешанные, степень кальцификации арте-

рий, объем некальцинированных бляшек, ремоделирование артерий в зонах некальцинированных бляшек. Повышенные уровни hs-cTnT выявлены у 22,6% пациентов. При неизмененных коронарных артериях уровень hs-cTnT составил  $8,3 \pm 2,6$  нг/л, при кальцинированных стенозах —  $8,8 \pm 3,0$  нг/л, при некальцинированных поражениях —  $12,6 \pm 5,2$  нг/л. Самые высокие значения hs-cTnT ( $26,3 \pm 6,5$  нг/л) зарегистрированы у пациентов с ремоделированными некальцинированными коронарными сосудами. Авторы исследования считают, что повышенные уровни hs-cTnT у больных СтСт отражают существование уязвимых коронарных поражений в виде некальцинированных бляшек в ремоделированных сосудах, наличие которых ассоциировано с высоким риском развития ОКС.

Итак, согласно результатам представленных исследований, при использовании современных высокочувствительных методов определения Tn последние выявляются у преобладающего числа больных СтСт, у небольшой доли пациентов (11-15%) с хронической ИБС без признаков ХСН обнаруживают повышение Tn, превышающее 99-ю процентиль. Степень повышения Tn соотносится с тяжестью поражения коронарных артерий. Для hs-cTnT установлен конкретный уровень, ассоциированный с тяжелым поражением коронарного русла —  $\geq 9,6$  нг/л. Поэтому при определении показаний к проведению коронарографии у больных хронической ИБС следует учитывать уровень hs-cTnT в крови. Повышение hs-cTnT  $\geq 9,6$  нг/л следует рассматривать как дополнительный критерий, свидетельствующий в пользу проведения коронарографии и, возможно, чрескожных коронарных вмешательств. При уровне hs-cTnT  $\geq 26$  нг/л у больных СтСт можно ожидать наличия уязвимых бляшек в коронарном русле, являющихся патоморфологической основой развития ОКС. В случае стандартизации современных высокочувствительных тестов определения TnI уровни, соответствующие вышеуказанным клиническим ситуациям, вероятно, будут определены и для TnI. Идентификация больных с уязвимыми коронарными поражениями по биохимическим показателям крови среди всех пациентов СтСт чрезвычайно важна для клинической практики, т.к. будет нацеливать врачей на более тщательное наблюдение и лечение таких лиц, что, возможно, позволит снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Другое направление исследований с использованием высокочувствительных методов определения Tn у больных СтСт связано с оценкой возможности применения hs-cTnT тестов как маркеров ишемии миокарда.

В исследовании Shah AS, et al. (2012) [18] 98 больным со СтСт в возрасте  $62 \pm 7$  лет измеряли уровни us-cTnI в крови и проводили суточное монитори-

ние ЭКГ. Использовали us-cTnI тесты Singlex Erenna System, для которых 99-я процентиль составляла 10,1 нг/л, а НПО — 0,4 нг/л. Среднее значение us-cTnI в крови у обследованных лиц составило 6,1 нг/л. Повышение уровня us-cTnI (более 99-ой процентиля) зарегистрировано у 15% пациентов. Выявлено, что у больных, имевших эпизоды ишемии миокарда, в сравнении с пациентами без признаков ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ, уровни us-cTnI были существенно выше —  $16,1 \pm 23,0$  нг/л и  $5,1 \pm 7,9$  нг/л, соответственно. У пациентов с выраженными эпизодами депрессии сегмента ST и их большей продолжительностью за 24 часа зарегистрированы более высокие уровни us-cTnI. Авторы исследования пришли к выводу о том, что уровень us-cTnI отражает степень тяжести ишемии миокарда у больных СтСт.

Ahmed W, et al. (2013) [19] исследована взаимосвязь между уровнем hs-cTnT и перфузией миокарда, оцениваемой по результатам однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, а также состоянием коронарных артерий по данным коронарографии. Исследования проведены у 138 больных СтСт (средний возраст  $54 \pm 11$  лет). Выявлено, что у больных с нарушениями перфузии миокарда уровень hs-cTnT был значимо выше в сравнении с пациентами, не имевшими нарушений перфузии миокарда — 9,4 и 4,9 нг/л, соответственно. При этом, чувствительность hs-cTnT методов в выявлении нарушений миокардиальной перфузии составляла 80-90%, а отрицательное предиктивное значение — 96%. Уровни hs-cTnT были взаимосвязаны также со степенью тяжести поражения коронарных артерий. На основании полученных результатов авторы считают, что уровень повышения hs-cTnT отражает выраженность коронарного атеросклероза и степень нарушения перфузии миокарда.

Повышение hs-cTnI в крови при дозированных нагрузочных тестах у больных СтСт зарегистрировано в работе Sabatine MS, et al. (2009) [20]. У больных измеряли уровни hs-cTnI в крови исходно и через 4 часа после нагрузочного теста. У тех пациентов, у которых при нагрузочном тесте ишемия миокарда не была индуцирована, уровни hs-cTnI спустя 4 часа не изменились. При легкой ишемии миокарда, индуцированной нагрузочным тестом, наблюдали повышение hs-cTnI на 1,4 нг/л (на 24%) ( $P < 0,002$ ), при умеренной и тяжелой ишемии миокарда степень повышения hs-cTnI была более выраженной — на 2,1 нг/л (на 40%) ( $P < 0,0006$ ). Авторы считают, что степень повышения hs-cTnI соотносится с тяжестью ишемии миокарда, вызванной нагрузочным тестом.

Повышение hs-cTnT при дозированных нагрузочных тестах у больных СтСт наблюдали также в исследовании ACE (Akershus Cardiac Examination Study) [21]. Исследования проведены у 198 пациентов, среди

которых были здоровые лица и больные со СтСт. Уровни hs-cTnT в крови измеряли исходно, сразу после теста, а также спустя 1,5 и 4,5 часа. Обнаружено, что больные со СтСт имели более высокие исходные уровни hs-cTnT, чем здоровые лица — медиана 8,4 (интерквартильный интервал 4,2-11,4) и медиана 4,8 (интерквартильный интервал 3,0-8,2) нг/л, соответственно, ( $P < 0,05$ ). У больных с индуцированной нагрузочным тестом ишемией миокарда наблюдали значимое повышение hs-cTnT через 1,5 часа после теста в сравнении с исходным уровнем.

Механизм повышения Tn в крови при ишемии миокарда объясняют увеличением проницаемости клеточных мембран кардиомиоцитов. При нетяжелой ишемии миокарда в кровоток попадает преимущественно cTnT, содержащийся в цитозольном пуле клеток, не связанный с миофиламентами кардиомиоцитов. Hs-cTnT-методы способны выявлять это небольшое повышение Tn в крови. Цитозольный пул составляет около 7% от общего содержания Tn в кардиомиоците [1]. Поэтому высвобождение Tn из цитозольного пула кардиомиоцитов в кровоток сопровождается лишь небольшим повышением его уровня в крови. Более тяжелые и продолжительные эпизоды ишемии миокарда обуславливают выход в кровоток Tn из структурного пула, связанного с миофиламентами, что отражает процесс гибели кардиомиоцитов (Jaffe AS, et al. 2012) [22].

Повышение hs-cTn в крови у больных СтСт не только отражает тяжесть миокардиальной ишемии, но и последующий неблагоприятный прогноз заболевания.

В крупном исследовании Omland T, et al. (2009) [23], включавшем 3679 больных со СтСт, уровни hs-cTnT выше 99-ой перцентили зарегистрированы у 11,1%, выше НПО — у 97,7% пациентов. Больных наблюдали на протяжении 5 лет и регистрировали случаи смерти, нефатального ИМ, повторные госпитализации. После поправок на другие неблагоприятные прогностические факторы выявлена тесная взаимосвязь между натуральным логарифмом уровней hs-cTn и случаями смерти, а также повторными госпитализациями, но не случаями ИМ. Указанная взаимосвязь зарегистрирована как у больных с уровнями hs-cTnT выше 99-ой перцентили, так и ниже таковой. Поэтому любое повышение hs-cTnT у больных СтСт является прогностически неблагоприятным.

Аналогичные данные получены в исследовании Omland T, et al. (2013) [24]. Исходные уровни hs-cTnI определены у 3623 больных СтСт в возрасте  $64 \pm 8,2$  лет. До включения в исследование 56% больных перенесли ИМ, 45% — ЧКВ, 36% — коронарное шунтирование. Уровни hs-cTnI выше 99-ой перцентили выявлены у 11% лиц. На протяжении 5 лет наблюдения неблагоприятные сердечно-сосудистые события

зарегистрированы у 412 пациентов: случаев сердечно-сосудистой смерти и повторных госпитализаций в связи с ХСН было 203, нефатальных ИМ — 209. Установлена взаимосвязь повышенных уровней hs-cTnI со случаями сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций в связи с ХСН. Взаимосвязи повышенных уровней hs-cTnI со случаями ИМ не обнаружено. Авторы пришли к выводу о том, что повышение hs-cTnI прогностически неблагоприятно, а hs-cTnI — дополнительный маркер, свидетельствующий о неблагоприятном сердечно-сосудистом прогнозе, независимый от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

Shah AS, et al. (2015) и Melki D, et al. (2015) [25, 26] обращают внимание на тот факт, что даже незначительное повышение hs-cTn (в нормальном диапазоне значений) отражает неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз. При этом чем выше уровни hs-cTn, тем более неблагоприятен прогноз.

В исследовании Shah AS, et al. (2015) [25] показано, что среди пациентов с исходными уровнями hs-cTnI  $> 5$  нг/л (использован hs-cTnI фирмы Abbot, для которого НПО составляет 1,2 нг/л, а 99-я перцентиль — 16 нг/л для женщин и 34 нг/л для мужчин) частота случаев сердечной смерти и нефатального ИМ на протяжении последующего года наблюдения составила 3,3%, в то время как среди лиц с уровнями hs-cTnI  $< 5$  нг/л — только 0,6%.

По данным Шведского регистра [26], риск общей смертности значимо возрастает уже при значениях hs-cTnT 12-13 нг/л (99-я перцентиль для hs-cTnT — 14 нг/л). При наблюдении пациентов на протяжении 4 лет выявлено, что чем больше были исходные уровни hs-cTnT, тем выше показатели общей смертности.

Оценке прогностического значения повышенных уровней hs-cTnT было также посвящено исследование Beatty AL, et al. (2013) [27]. У 984 больных СтСт определены уровни hs-cTnT, проведены эхокардиография и проба с дозированной физической нагрузкой. Уровни hs-cTnT более НПО выявлены у 80,7% лиц. Обнаружена взаимосвязь уровней hs-cTnT и тяжестью индуцированной нагрузкой ишемии миокарда, выраженностью снижения фракции выброса левого желудочка, диастолической дисфункцией миокарда, функцией левого предсердия, толерантностью к физической нагрузке. На протяжении последующих 8 лет наблюдения сердечно-сосудистые осложнения зарегистрированы у 32,2% пациентов. С учетом поправок на традиционные факторы риска, а также уровни Nt-proBNP (аминотерминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида) и высокочувствительного С-реактивного белка установлено, что каждое удвоение уровня hs-cTnT повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений на 37%. Beatty AL, et al. (2013) считают, что повышенные уровни hs-cTnT

у больных СтСт отражают имеющиеся нарушения структуры и функции миокарда, служат предикторами неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. Авторы предлагают рассматривать повышенный уровень hs-cTnT как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений.

Аналогичные данные получены в исследовании Koenig W, et al. (2012) [28]. Уровни hs-cTnT измерены у 1050 больных со СтСт в возрасте от 30 до 70 лет. Медиана hs-cTnT составила 10,9 (интерквартильный интервал 5,1-18,9) нг/л. На протяжении последующих 8 лет наблюдения у 150 (14,3%) пациентов зарегистрированы неблагоприятные сердечно-сосудистые события. Выявлено, что повышенные уровни hs-cTnT были ассоциированы с более старшим возрастом, наличием артериальной гипертензии, СД, более высоким функциональным классом стенокардии, некоторыми факторами риска ИБС, а также служат предикторами неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза.

Таким образом, результаты представленных исследований свидетельствуют, что повышение hs-cTnT более НПО имеется у 80-97%, в том числе более 99-ой процентиля — у 11-15% больных СтСт. Повышенные уровни hs-cTnT ассоциированы с более выраженным поражением коронарных артерий, наличием уязвимых коронарных поражений, а также с большей степенью тяжести миокардиальной ишемии. Повышение hs-cTnT при ишемии миокарда, индуцированной дозированной физической нагрузкой, у больных СтСт позволяет рассматривать данный лабораторный показатель как маркер ишемии миокарда, отражающий ее выраженность. Повышенные уровни hs-cTnT у больных СтСт свидетельствуют о неблагоприятном сердечно-сосудистом прогнозе: повышенном риске госпитализаций в связи с ХСН, сердечной и общей смертности. При этом даже незначительное повышение hs-cTnT (в диапазоне более НПО, но ниже 99-ой процентиля) ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистой и общей смертности.

### Литература

- Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, et al. Troponin elevation in coronary vs non-coronary disease. *Eur Heart J* 2010; 32: 404-11.
- Wu AHB, Feng YJ. Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes. *Eur J Cardiol* 1998; 19: 25-9.
- IFCC. Analytical characteristics of commercial and research cardiac troponin I and T assays declared by the manufacturer. 2012. Available from IFCC Troponin Tables ng/l Update December 2012. pdf. Accessed on 23 May, 2014.
- Apple FS, Collinson PO. IFCC Task Force on Clinical Application of Cardiac Biomarkers. Analytical Characteristics of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2011; 58: 54-61.
- Lippi G, Montagnana M, Aloe R, Cervellin G. High sensitive troponin immunoassays: navigating between the Scylla and Charybdis. *Adv Clin Chem* 2012; 58: 1-29.
- de Lemos J.A. Increasingly sensitive Assay for Cardiac Troponins. *JAMA* 2013; 309 (21): 2262-9.
- Javed U, Aftab W, Ambrose JA, et al. Frequency of elevated troponin and diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009; 104: 9-13.
- Mueller M, Vafaie M, Biener M. Cardiac troponin T. *Circ J* 2013; 77 (7): 1653-61.
- Korosoglou G, Lehrke S, Mueller D, et al. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: Insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque. *Heart* 2011; 97: 823-31.
- Pascual-Figal DA, Casas T, Ordonez-Lianes J, et al. Highly sensitive troponin T for risk stratification of acutely destabilized heart failure. *Am Heart J* 2012; 163(6): 1002-10.
- Rubin J, Matsushita K, Ballantyne CM, et al. Chronic hyperglycemia and subclinical myocardial injury. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(5): 484-9.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International. Suppl.* 2013; 3: 1-150.
- Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2010; 31: 1836-44.
- Masson S, Latini R, Mureddu GF, et al. High — sensitivity cardiac troponin T for detection on subtle abnormalities of cardiac phenotype in a general population of elderly individuals. *J Intern Med* 2013; 273(3): 306-17.
- Ndrepepa G, Braun S, Schulz S, et al. High - sensitivity troponin T level and angiographic severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2011; 108(5): 639-43.
- Ucar H, Gur M, Seker T, et al. High -Sensitivity Cardiac Troponin T is Associated with SYNTAX Score and Diabetes Mellitus in Patients with stable Coronary Artery Disease. *J Clin Exp Cardiol* 2013; 4: 263.
- Korosoglou G, Lehrke S, Mueller D, et al. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: Insights from CT angiography *Heart* 2011; 97: 823-31.
- Shah AS, Langrish SP, Li X, et al. Cardiac troponin reflect silent myocardial ischemia in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: E 1415.
- Ahmed W, Schlett CL, Uthamalingam S, et al. Single Resting hsTnT Level Predicts Abnormal Myocardial Stress Test in Acute Chest Pain Patients With Normal Initial Standard Troponin. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6(1): 72-82.
- Sabatine MS, Morrow DA, deLemos JA, et al. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur Heart J* 2009; 30(2): 162-9.
- Roysland R, Kravdal G, Hoiseith AD, et al. Cardiac troponin T levels and exercise stress testing in patients with suspected coronary artery disease: the Akershus Cardiac Examination (ACE) 1 Study. *Clin Sci* 2012; 122(12): 599-606.
- Jaffe AS, Wu AHB. Troponin Release-Reversible or Irreversible Injury? Should We Care? *Clinical chemistry* 2012; 58: 1148-50.
- Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE) Trial Investigators. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 361(26): 2538-47.
- Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(12): 1240-9.
- Shah AS, Anand A, Sandoval Y, et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndromes: a cohort study. *Lancet* 2015; Oct 7.
- Melk D, Lugnegard J, Alfredsson J, et al. Implication of introducing high-sensitivity cardiac troponin T into clinical practice: data from the SWEDEHEART registry. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1655-64.
- Beatty AL, Ku IA, Christenson RH, et al. High-sensitivity cardiac troponin T levels and secondary events in outpatients with coronary heart disease from the Heart and Soul Study. *JAMA Intern Med* 2013; 173(9): 763-9.
- Koenig W, Breitling LP, Hahmann H, et al. Cardiac troponin T measured by a high-sensitivity assay predicts recurrent cardiovascular events in stable coronary heart disease patients with 8-year follow-up. *Clin Chemistry* 2012; 58(8): 1215-24.