

## Ишемическое и неишемическое повышение высокочувствительных тропонинов: клиническое значение

Вельков В.В., ЗАО «ДИАКОН», 142290, г. Пущино, Московская область, ул. Грузовая 1 а,

### Международные диагностические критерии инфаркта миокарда: 1978, 2000, 2007, 2012...

33 года прошло с тех пор, когда Всемирная Организация Здравоохранения впервые предложила стандартизованные диагностические критерии ИМ (1). За это время был достигнут значительный прогресс в разработке чувствительных и специфичных кардиомаркеров. И каждая стадия этого прогресса была связана с формулировкой новых диагностических критериев ИМ (2). Действующее ныне третье всеобщее определение ИМ предусматривает, что основным лабораторным тестом для диагностики ИМ является высокочувствительное определение циркулирующих концентраций кардиальных тропонинов hscTnT или hscTnI. (hs - high sensitive, высокочувствительный, англ.) (3). Результаты внедрения этих критериев в практику представлены на рис.1. В итоге, за последние 30 лет количество выявляемых ИМ без элевации ST сегмента (ИМБСТ) возросло в два раза. Произошло это за счет сокращения в два раза выявляемых случаев нестабильной стенокардии. Особенно резкое повышение специфичности выявления ИМБСТ (на 14%) произошло благодаря hscTn тестам. Клиническое значение этого трудно переоценить (4).

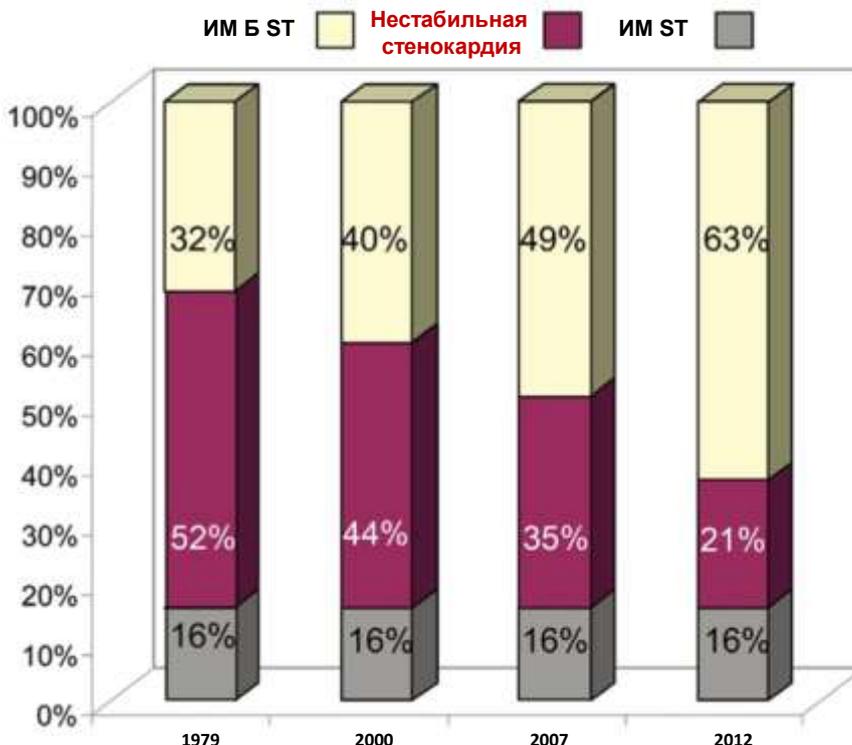


Рис.1. Изменение доли диагнозов у пациентов, поступающих с подозрением на ОКС: ИМ с элевацией ST сегмента (ИМST), ИМБСТ и нестабильная стенокардия в зависимости от диагностических критериев ИМ: 1979 – критерии ВОЗ, 2000 – первое всеобщее определение ИМ, 2007 – второе, 2012 – третье (4).

, Подчеркнем, что hscTn тесты различных производителей имеют: а) разные количественные показатели чувствительности (нижний предел определения), б) разные значения 99-ой перцентили и, в) разные значения диагностических уровней. В итоге, значения уровней, соответствующих 99-ой перцентили является специфическими и индивидуальными для различных диагностических тестов. Так, значение 99-ой перцентили теста hscTnI Singulex Erenna - 8,0 нг/л; теста hscTnI Abbott ARCHITECT – 12 нг/л; теста hscTnT Roche - 14 нг/л; теста hscTnI PATHFAST Mitsubichi – 20 нг/л; теста hscTnI ADVIA Centaur Siemens - 40 нг/л) (2). В целом, «сравнение абсолютных концентраций тропонинов, полученных с помощью тестов различных производителей, невозможно» (5). *Сравнивать между собой абсолютные значения hscTn измерений можно лишь тогда, когда они получены с помощью тест-системы одного и того же производителя. Однако сравнение относительных значений динамики повышения или снижения уровней hscTn (в %) возможно и в том, случае, когда результаты получены с помощью тест-систем различных производителей.*

Как показали недавние исследования, повышение hscTn происходит как при ишемическом, так и при неишемическом повреждении миокарда, не связанном с острым коронарным синдромом (ОКС).

### **Механизмы выхода тропонинов в циркуляцию при ишемии.**

*Транзиторная ишемия.* Транзиторный выход тропонинов в циркуляцию наблюдается у здоровых лиц при интенсивных физических нагрузках, например, после марафонских забегов. После финиша уровни hscTn возвращаются к норме через 72 ч (6). Повышаются тропонины и при стресс-тестах, проводимых пациентам со стабильными заболеваниями коронарных артерий, при этом такое повышение, связано с тяжестью ишемии (7).

*Ишемическое повреждение миокарда.* Тропонины в миоцитах содержатся в двух пулах - в структурном, когда находятся в миофибриллах, и в цитозольном – когда они в свободном от миофибрилл состоянии. Количество цитозольных тропонинов составляет 3 – 6 % от общего пула. При повреждениях и напряжениях миокарда различной этиологии «миофибрильный» и «цитозольный» тропонины выходят в кровь с разной кинетикой. Цитозольный пул выходит при раннем развитии повреждений миокарда. hscTn тесты фиксируют именно этот ранний выход цитозольных тропонинов и отражают динамику этого процесса. Следующий и относительно длительный выход тропонинов из разрушенных миофибрилл, связан с более серьезными повреждениями миокарда, которые, чем тяжелее, тем более необратимы (8).

Считается, что «выход тропонинов из структурного пула – это показатель клеточной смерти, а выход тропонинов из цитозольного пула может быть связан как обратимыми, так и с необратимыми повреждениями» (9).

Исследования, проведенные, с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) и компьютерной томографической ангиографии (КТА) показали, что повышенные уровни hscTnT у пациентов, поступающих с признаками ИМ, связаны нарушением перфузии (10).

В другом исследовании оказалось, что у пациентов с нарушенной перфузией, выявляемой ОЭКТ, уровни hscTnT составляли 9,41 нг/л против 4,89 нг/л у пациентов с нормальной картиной ОЭКТ. Полагается, что «у пациентов с острой сердечной болью уровень hscTnT в покое является предиктором, нарушения миокардиальной перфузии и тяжести заболеваний коронарных артерий» (11).

## Неишемическое повышение hscTn.

Недавние исследования показали, что среди 1181 пациентов, поступивших с острой сердечной болью, 48,4% имели некардиальные причины болевого синдрома. При этом всего 15% пациентов имели повышенные уровни hscTnT (>14 нг/л, 99-ая процентиль) и менее 50% всех случаев их повышения можно было объяснить известными кардиальными или некардиальными заболеваниями (12). Другое широкомасштабное исследование показало, что около 50% пациентов, поступающих с признаками ИМ, может иметь неишемически повышенные высокочувствительные тропонины, рис.2,(4).



Рис. 2 Диагнозы 3327 пациентов поступивших в течение 6 месяцев в госпиталь Гейдельбергского университета с признаками ОКС,(4).

## Имеет ли клиническое значение неишемическое повышение тропонинов?

В недавнем исследовании, среди 21668 пациентов, при выписке имевших повышенные уровни hscTn, 57,2% лиц имели патологии, не связанные с ОКС, среди которых наиболее распространенными были застойная сердечная недостаточность и хронические заболевания коронарных артерий. Через год после выписки, смертность пациентов с «не-ОКС повышенными» тропонинами составляла 22,8% и была *выше*, чем у пациентов с «ОКС повышенными тропонинами», отношение рисков –1,39 (13). В специальном наблюдении 615 пациентов, в течение 1 года поступивших с сердечными приступами и имевших повышенный hscTnT, были разделены на две группы: группа «ОКС» («тромботическое повышение тропонина») и «не-ОКС» (не тромботическое повышение сTnT). В группе «ОКС» было 53% пациентов группы «не-ОКС» – 41%, у 6% пациентов диагноз был неопределенный. При этом у «не-ОКС» пациентов смертность, как внутригоспитальная так и в течение двух лет, была в два раза *выше*, чем у пациентов с ОКС. Полагается, что среди госпитализированных пациентов «неспецифическое повышение тропонинов является весьма распространенным и связанным с неблагоприятным прогнозом» (14). В

упоминавшемся уже наблюдении 3 327 пациентов, поступивших в отделение неотложной кардиальной помощи госпиталя Гейдельбергского университета (4), рис. 2, оказалось, что только 20% пациентов при поступлении имели уровни hscTnT > 99-ой процентиля, среди них у 69% повышенные hscTnT не были связаны с ОКС. На рис. 3 – смертность от всех причин у пациентов с ОКСБСТ (А) и у пациентов, не имевших ОКС (Б) в зависимости от уровней hscTnT при поступлении. Таким образом, *при одинаково повышенных уровнях hscTnT смертность у пациентов без ОКС в два раза выше, чем у пациентов с ОКСБСТ* (4).

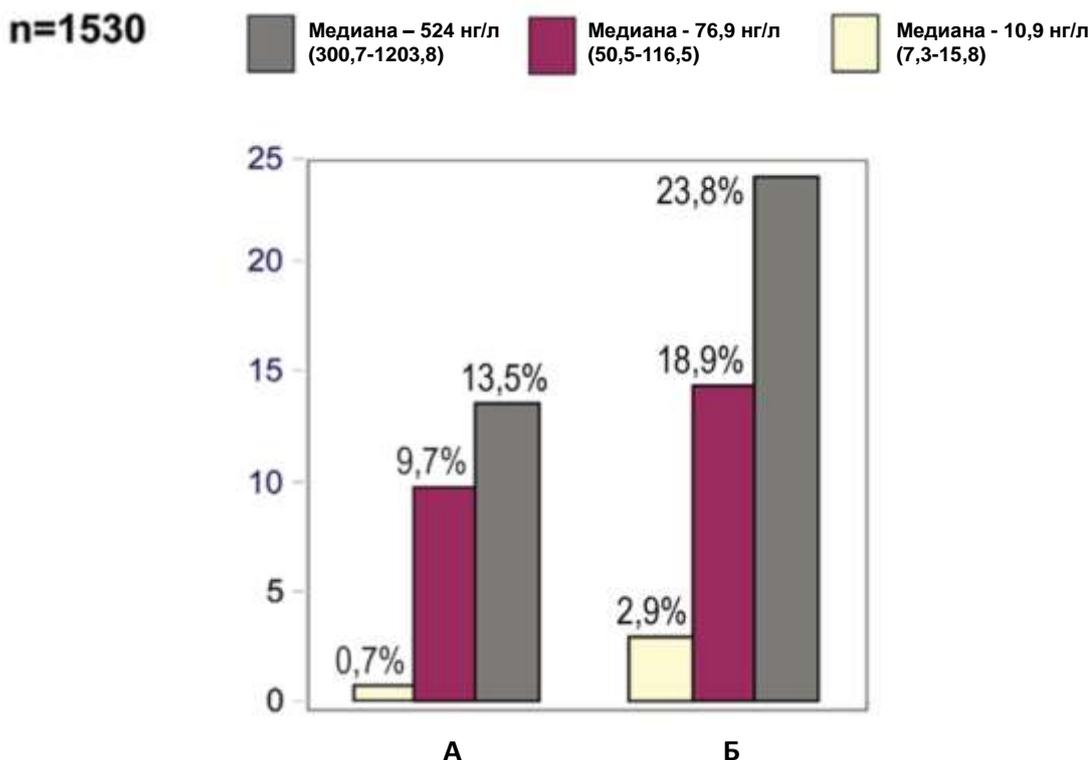


Рис. 3. Общая смертность 1530 пациентов, поступивших с подозрением на ИМ и имевших ОКСБСТ (А) и не имевших ОКС (Б). Указаны медианные уровни hscTnT при поступлении. Наблюдение – 6 месяцев (4).

В целом, при поступлении пациентов с подозрением на ИМ измерение hscTn должно применяться для стратификации риска неблагоприятных исходов не только при ОКС, но и в случаях, не связанных с ОКС.

### С чем связано неишемическое повышение тропонинов?

**Гипертрофия левого желудочка.** При измерении hscTnT у 3546 пациентов, имевших различные ССЗ, обнаружилось, что стандартный сTnT был повышен у 0,7 % лиц, а hscTnT – у 25,0%. При этом hscTnT был повышен: 1) у 37,1% мужчин и у 12,9% женщин, 2) у 14,0% лиц моложе 40 лет и у 57,6% у лиц от 60 лет и старше. Наличие гипертрофии ЛЖ при низких уровнях hscTnT имело место у 7,5%, а при повышенных - у 48,1% лиц. В течение наблюдения (6,4 года) смертность от всех причин при низких уровнях hscTnT составила 1,9%, а при высоких – 28,4% (15). В аналогичном исследовании определяли связь между

уровнями hscTnT, NT-proBNP и повышенной массой ЛЖ у 1973 пациентов (возраст  $73 \pm 5$  лет). Показано, что 24,8% лиц имели повышенную массу ЛЖ. Уровни hs-cTnT и NT-proBNP были более высокими у пациентов с повышенной массой ЛЖ, чем у лиц с нормальной массой ЛЖ (hscTnT: 6,6 нг/л против 4,6 нг/л и NT-proBNP: 147 нг/л против 79 нг/л соответственно) При этом повышение уровней hscTnT было связано с повышением тяжести гипертрофии ЛЖ. Таким образом, у пожилых индивидов повышение hscTnT отражает субклинические патофизиологические изменения ЛЖ (16).

*Стабильная стенокардия.* У 128 пациентов со стабильной стенокардией проводилось определение hscTnT и исследование бляшек с помощью компьютерной томографической ангиографии. Показано, что у лиц с ремоделированными некальцифицированными бляшками были самые высокие уровни hscTnT ( $26,3 \pm 6,5$  пг/мл). Полагается, что при стабильной стенокардии «источником повышенного тропонина могут быть хронически молчащие разрывы некальцифицированных бляшек, именно у таких лиц особенно высок риск развития ОКС. В целом, хронически повышенный hscTn может быть маркером уязвимых коронарных повреждений даже при стабильных заболеваниях коронарных артерий» (17).

*Повышенный hscTn и субклиническое «молчащее» повреждение миокарда.* В специальном исследовании наблюдали 300 индивидов, не имевших симптомов ССЗ, цель - выявление «молчащих повреждений миокарда с помощью hscTnT, BNP и имаджинга. У 34% лиц были выявлены миокардиальная ишемия, гипертрофия ЛЖ, систолическая дисфункция, диастолическая дисфункция, увеличение левого предсердия. Маркерами, которые выявляли эти патологии, являлись hscTnT и BNP. Наиболее часто выявляемыми были: 1) гипертрофия ЛЖ, (29,7%); 2) диастолическая дисфункция (21,3%); 3) увеличения левого предсердия (15,3%); 4) систолическая дисфункция (6,3%) и 5) ишемия (6,3%) (18). В другом исследовании у 98 пациентов (возраст  $62 \pm 7$  лет) со стабильными заболеваниями коронарных артерий измеряли ультра-чувствительный uscTnI (Singulex Erenna System, нижний предел определения - 0,4 нг/л, 99-ая перцентиль - 10,1 нг/л). Средние уровни uscTnI составляли 6,1 нг/л. У 15% пациентов уровни uscTnI были повышены. Наиболее повышенными они были у пациентов с молчащей ишемией (17 пациентов);  $16,1 \pm 23,0$  нг/л против  $5,1 \pm 7,9$  нг/л у лиц без ишемии. В целом, уровни uscTnI были связаны с максимальной депрессией ST-сегмента и с общей тяжестью ишемии в течение 24 ч. Полагается, что «концентрации тропонина выше пограничного уровня, рекомендованного для диагностики ИМ, обнаруживаются у одного из шести пациентов со стабильными заболеваниями коронарных артерий и частично отражают обратимую молчащую ишемию» (19).

*Сердечная недостаточность.* Повышение hscTn, схожее с таковым при миокардиальном некрозе, наблюдается почти у всех пациентов с СН, особенно при острой декомпенсированной СН. Хотя ИМ типа 1 и является важной причиной декомпенсированной СН и его вероятность должна всегда рассматриваться при поступлении пациентов с ОСН, одно только повышение сTn при СН не может считаться достаточным для постановки диагноза ИМ (20). Мета-анализ 16 исследований показал, что у пациентов с хронической СН повышенные уровни hscTn связаны с повышенным риском смертности, составлявшем 2,85 и с повышенным риском главных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, составлявшем 2,38 (21).

*Тромбоэмболия легочной артерии.* При наблюдении 156 нормотензивных пациентов с подтвержденной ТЭЛА было обнаружено, что у 64% лиц уровни hscTnT были повышены (27,2 пг/мл). Неблагоприятные исходы в течение 30 дней более частыми были при повышенных значениях hscTnT (22). Аналогичные результаты были получены и при наблюдении 55 гипертензивных пациентов с ТЭЛА. Повышенные уровни hscTnT были у 27,3% лиц, а повышенные уровни «стандартного» cTnT – у 10,9%. Пять из шести пациентов с уровнями hscTnT > 30 пг/мл умерли в течение наблюдения (12 месяцев) (23).

*hscTn: повышение при ренальной патологии.* Полагается, что у пациентов со сниженными ренальными функциями (от умеренного снижения, до диализа и до терминальных стадий) повышение тропонинов не связано со снижением их ренального клиренса (24), однако сильно связано с риском неблагоприятных исходов (25). Полагается, что при ХБП повышение тропонинов в большей степени вызвано сердечной недостаточностью (повышением массы ЛЖ, дисфункцией ЛЖ, повышенными уровнями NT-proBNP), нежели атеросклерозом и ишемией (26).

*hscTn и сахарный диабет.* При наблюдении 9661 пациента обнаружено, что повышенный гликозилированный гемоглобин HbA1c (даже в диапазоне, ниже его диагностического уровня для СД) связан с будущим повышением hscTnT, которое обнаруживается через год, после повышения HbA1c. Такое повышение hscTnT, было как у пациентов с СД, так и без него. Риск повышения hscTnT для лиц с уровнями HbA1c от 5,7% до 6,4% составлял 1,26, а для лиц с HbA1c  $\geq$  6,5% - 1,97. Полагается, что «повышенный HbA1c у лиц, не имеющих клинических признаков ССЗ, связан с повышением hscTnT. Это свидетельствует о том, что гипергликемия способствует развитию повреждения миокарда еще до своего влияния на развитие клинического атеросклероза» (27).

*hscTn и периоперационные ИМ при чрезкожном коронарном вмешательстве.* Многочисленные исследования установили, что повышенные постоперационные уровни тропонинов связаны с повышенным риском неблагоприятных исходов, включавшими летальность и ИМ. Мета-анализ исследований, в которых применялись hscTn тесты, показал, что периоперационное повышение тропонина имеет особенно важное прогностическое значение в тех случаях, когда произошедшие интра-процедурные осложнения, вызвали нарушения кровотока, зарегистрированные с помощью ангиографии (28). Что касается риска развития ИМ, после ЧКВ, то наиболее прогностическими считаются предоперационные уровни hscTn (29). Так, при наблюдении 2352 пациентов, перенесших плановое или неотложное ЧКВ, было показано, что повышенные предоперационные, но не постоперационные, уровни тропонинов, прогнозировали долгосрочные неблагоприятные исходы (30,31).

*hscTn и некардиальная хирургия.* Как показали многочисленные исследования, неожиданно высокий процент больных, перенесших некардиальную хирургию, имеет повышенные уровни hscTn, притом как в абсолютных значениях, так и в значениях динамики повышения тропонинов сразу после хирургии. При наблюдении 325 пациентов, перенесших некардиальную хирургию, было обнаружено, что 45% их них имели повышенный hscTnT, а 22% имели повышение hscTnT на более, чем 85% по сравнению с уровнем до операции. Полагается, что такое повышение может быть вызвано стрессом, происходящим как в течение операции, так и после нее, который, в свою очередь, нарушает

баланс снабжения/потребления кислорода (32). В недавнем исследовании, включавшем 15133 пациента, перенесших некардиальную хирургию, обнаружено, что повышенный hscTnT (20 нг/л) обнаруживался у 11,6% пациентов и был связан с 30-ти дневной смертностью следующим образом (отношение рисков): 1) при 20 нг/л – 2,41; 2) при 30 - 290 нг/л – 5,0; 3) при 300 нг/л и выше – 10,48. 30-ти дневная смертность пациентов с hscTnT = или < 10 нг/л составляла 1,0%, с hscTnT = 20,0 нг/л – 4,0%, при 30-290 нг/л – 9,3% и при более 300 нг/л – 16,9% (33).

### **Как отличать ишемическое повышение hscTn от неишемического: «дельта подход».**

Считается твердо установленным, что ишемическое повышение hscTn связано с острым коронарным событием, при этом такое повышение происходит в течение нескольких часов после поступления пациента с признаками ОКС. Неишемическое повышение характеризуется хронически повышенным hscTn и связано со структурными повреждениями миокарда. Серийные измерения hscTn, проводимые при поступлении с подозрением на ОКС позволяют надежно отличить ишемическое повышение от неишемического. Как часто и с каким интервалом следует проводить серийные измерения? Следует ли проводить серийные измерения hscTn, если при поступлении его уровни нормальные?

*Нормальный уровень hscTn при поступлении с признаками ОКС, диагностического значения не имеет.* В специальном исследовании в течение 1 года наблюдался 1181 пациент, поступивший с загрудинной болью. ОКС был диагностирован у 30% лиц, из которых 187 пациентов имели ОИМ и 164 пациента – нестабильную стенокардию. Однако у 32% пациентов с ОКС, (включавших 6% больных с ОИМ и 62% пациентов с нестабильной стенокардией) при поступлении hscTnT был нормальным (<14 нг/л). С нормальными уровнями hscTnT у этих лиц были связаны: предшествовавшая терапия статинами, сохраненная ренальная функция и отсутствие элевации ST сегмента. Количество ИМ у пациентов с нормальным hscTnT при поступлении было ниже, чем у больных с повышенным hscTnT. Смертность пациентов с нормальным hscTnT составляла: за 30 дней – 0,0%, за 90 дней – 0,0% и за год – 2,0% (34).

Таким образом, *у одной трети больных, поступающих с ОКС (и имеющих преимущественно нестабильную стенокардию), могут быть нормальные уровни тропонинов.* Этот вывод был подтвержден в другом исследовании, в котором 2 года наблюдались 2072 пациента, поступивших с острой сердечной болью. При поступлении проводили высокочувствительное измерение тропонинов с помощью четырех различных тест-систем: hs-cTnT Roche; hs-cTnI Siemens; hs-cTnI Beckman Coulter и hs-cTnI Abbott. Диагностированный ОИМ имели: 1) среди 2072 пациентов, которым измерялся hs cTnT - 21,4% 2) среди 1180 пациентов, которым измерялся hs-cTnI Siemens - 20,0%; 3) среди 1151 пациента, которым измерялся hs-cTnI Beckman Coulter – 19,7% и 4) среди 1151 пациента, которым измерялся hs-cTnI Abbott – 20,0% Таким образом, «нормальные уровни hscTn при поступлении не должны использоваться как единственный параметр для исключения ОИМ, так как в 6 - 23% случаев ОИМ уровни hscTn при поступлении были нормальными» (35).

Таким образом, при поступлении с подозрением на ОКС серийные измерения должны проводиться и тогда, когда результат первого измерения нормальный.

*Относительная дельта.* Хотя третье всеобщее определение ИМ требует определения динамики изменения концентрации тропонинов – оно не устанавливает четких количественных критериев таких изменений. Однако группа экспертов, принимавших участие в его подготовке, в отдельной статье рекомендует оценку относительных значений дельты hs cTn: 1) при поступлении, 2) через 3 ч. и, 3) в случае неясной картины, по решению врача - через 6 ч. Непременное условие – чтобы достоверно установить повышение уровня тропонинов коэффициент вариации (разброс измерений) должен быть не более 10% (36).



Рис.4. Алгоритм серийных измерений hs cTn (36).

Отметим, что производители высокочувствительных тропониновых тестов рекомендуют собственные алгоритмы серийных измерений, также предусматривающие определение относительных значений дельты.

Текущие рекомендации по интерпретации ишемического и неишемического повышения высокочувствительных тропонинов (37) представлены на рис.5.

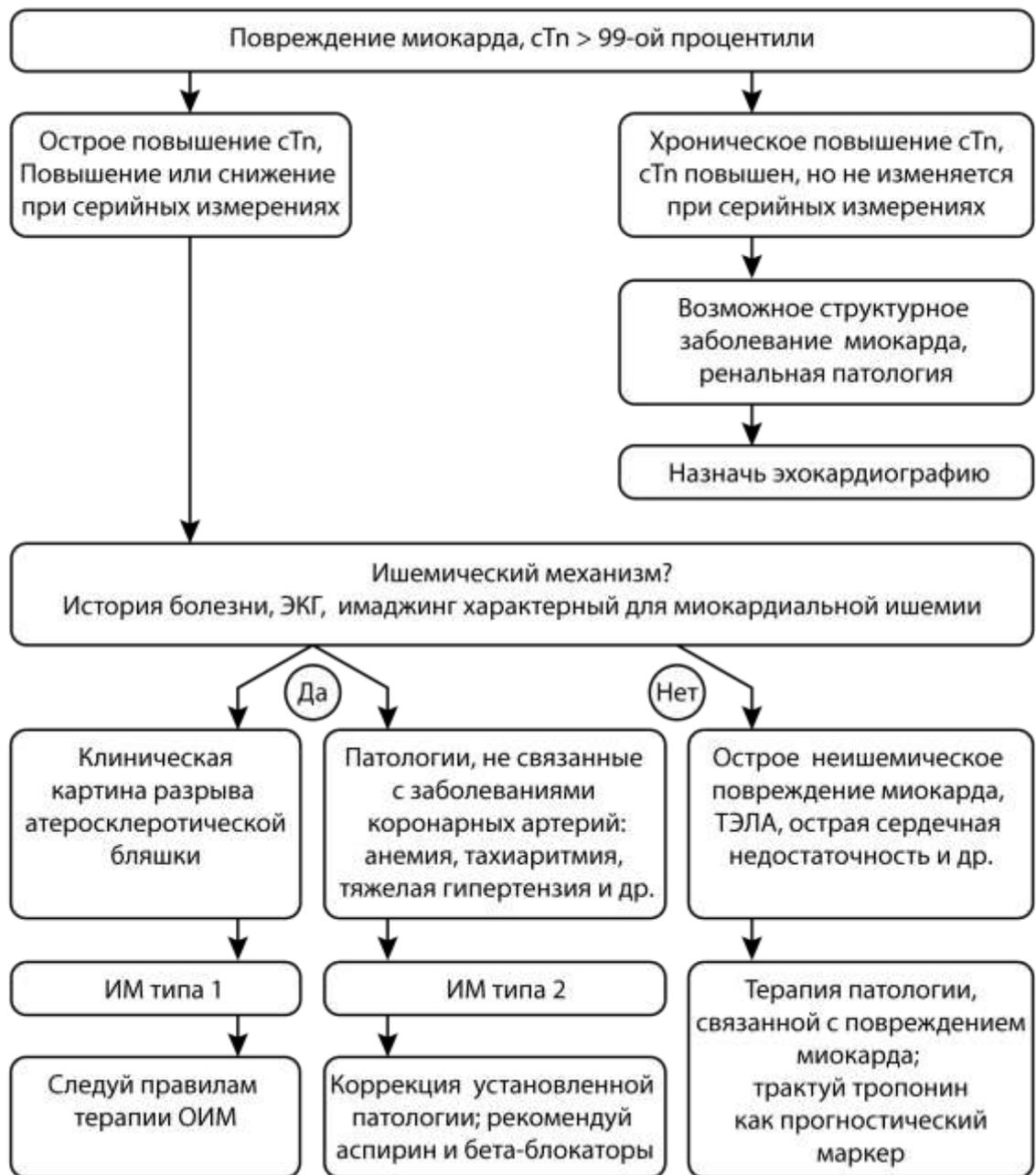


Рис. 5. Рекомендации по интерпретации высокочувствительного измерения кардиальных тропонинов при поступлении с подозрением на ИМ (37)

Итак, что уже дали на практике высокочувствительные тропонины? Разработаны они были для выявления самых ранних стадий развития мионекроза и для самой ранней диагностики ИМ, связанных с развитием ишемии. Действительно, внедрение этих тестов приводит к выявлению большего количества ИМ, в особенности, ИМБСТ, чем диагностика, основанная на стандартных тропониновых тестах. Значительная часть диагнозов, которые ранее неправомерно считались нестабильной стенокардией с помощью высокочувствительных тропонинов реклассифицируются как ИМБСТ. Это, собственно, и есть ожидаемый результат высокочувствительных измерений тропонинов.

Неожиданный - большая часть пациентов, поступающих с подозрением на ОКС, имеют повышенные уровни hscTn, вызванные неишемическими причинами и не могут быть диагностированы, как имеющие ИМ.

Примерно 75% лиц, поступающих с подозрением на ОКС (рис.2), вообще не имеют повышенных уровней hscTn. Из оставшихся 25% с повышенными hscTn – примерно половина имеют ишемическое повышение тропонинов, а другая половина – неишемическое. Более того, при равной степени повышения hscTn, риск неблагоприятных исходов у пациентов с неишемическим повышением hscTn почти в два раза выше, чем при ишемическом (рис.3).

Таким образом, оказалось, что высокочувствительные тропонины превзошли ожидания, связанные с их разработкой. Кроме выявления большего количества пациентов с ИМБСТ, они выявляют еще большее количество лиц с неишемическими структурными повреждениями миокарда, имеющими риск смертности в два раза превышающий таковой у лиц с ишемическими повышенными высокочувствительными тропонинами.

В целом, высокочувствительные тропонины могут использоваться для: 1) ранней диагностики ИМ, в особенности – ИМБСТ, 2) выявления неишемических структурных повреждений миокарда различной этиологии и 3) для стратификации связанных с ними рисков неблагоприятных исходов.

Направлено в печать: «Лаборатория. Журнал для врачей», 2013, N4.

Литература.

1. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation*. 1979;59:607-9.

2. Вельков В.В., Третье всеобщее определение инфаркта миокарда: решающее значение высокочувствительных тропонинов. «Клинико-лабораторный консилиум». Научно-практический журнал, 2013, в печати.  
Электронная версия: <http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/hsVelkovVV.pdf>

3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-35.  
Электронная версия <http://circ.ahajournals.org/content/126/16/2020.full.pdf+html>

4. Mueller M, Vafaie M, Biener M, Cardiac troponin T. *Circ J*. 2013;77(7):1653-61.

5. Apple FS Standardization of Cardiac Troponin I Assays Will Not Occur in My Lifetime/ *Clinical Chemistry*, 2012,58:1 169–17

6. Scherr J, Braun S, Schuster T, Hartmann C, Moehlenkamp S, Wolfarth B, et al. 72-h kinetics of high-sensitivity troponin T and inflammatory markers after marathon. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1819–27

7. de Lemos 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.

8. Remppis A, Scheffold T, Greten J, et al. Intracellular compartmentation of troponin T: release kinetics after global ischemia and calcium paradox in the isolated perfused rat heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1995; 27(2):793-803.

9. Jaffe AS, Wu AHB Troponin Release—Reversible or Irreversible Injury? Should We Care? *Clinical Chemistry* 58:1148–150 (2012)

10. Schlett CL, Truong QA, Ahmed W et al. High-sensitivity troponin T and C-reactive protein to identify patients without cardiac structural and functional abnormalities as assessed by cardiac CT and SPECT imaging: can biomarkers predict cardiac health? *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013; 29(4):865-73

11. 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.

12. Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, et al. Determinants of high-sensitivity troponin T among patients with a noncardiac cause of chest pain. *Am J Med*. 2012; 125(5):491-498.

13. McFalls EO, Larsen G, Johnson G, Apple FS, Goldman S, Arai A, et al. Long-term outcomes of hospitalized patients with a non-acute syndrome diagnosis and an elevated cardiac troponin level. *Am J Med* 2011; 124: 630 – 635.

14. Alcalai R, Planer D, Culhaoglu A et al. Acute coronary syndrome vs nonspecific troponin elevation: clinical predictors and survival analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167(3):276-281.

15. De Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khara A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010; **304**: 2503 – 2512.
16. Masson S, Latini R, Mureddu GF et al. High-sensitivity cardiac troponin T for detection of subtle abnormalities of cardiac phenotype in a general population of elderly individuals. *J Intern Med*. 2013 ;273(3):306-17
17. Korosoglou G, Lehrke S, Mueller D, Hosch W, Kauczor HU, Humpert PM, 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 – 831.
18. Nadir MA, Rekhraj S, Wei L, et al. Improving primary prevention of cardiovascular events by using biomarkers to identify individuals with silent heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:960–8.
19. Shah AS, Langrish JP, Li X, Jiang L, Newby DE, Mills NL. Cardiac troponin reflects silent myocardial ischemia in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:E1415.
20. Januzzi JL Jr, Filippatos G, Nieminen M et al Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *Eur Heart J*. 2012;33(18):2265-71.
21. Nagarajan V, Hernandez AV, Tang WH. Prognostic value of cardiac troponin in chronic stable heart failure: a systematic review. *Heart*. 2012; 98(24):1778-86
22. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2010; 31: 1836 – 1844
23. Filusch A, Giannitsis E, Katus HA, Meyer FJ. High-sensitive troponin T: A novel biomarker for prognosis and disease severity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2010; **119**: 207 – 213
24. Wang AY, Lai KN. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1643–52.
25. Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M, et al. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end stage renal disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005; 112:3088
26. 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
27. Rubin J, Matsushita K, Ballantyne CM et al. Chronic hyperglycemia and subclinical myocardial injury. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(5):484-489.
28. Testa L, Van Gaal WJ, Biondi Zoccai GG et al. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition. *QJM* 2009;102:369–378.
29. Newby LK, Jesse RL, Babb JD et al ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2012 11;60(23):2427-63
30. Miller WL, Garratt KN, Burritt MF, et al. Baseline troponin level: key to understanding the importance of post-PCI troponin Elevations . *Eur Heart J* 2006;27:1061–9.
31. 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
32. Kavsak PA, Walsh M, Srinathan S, et al. High sensitivity troponin T concentrations in patients undergoing noncardiac surgery: a prospective cohort study. *Clin Biochem* 2011;44:1021– 4.
33. Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2012;307:2295–304.
34. Meune C, Balmelli C, Twerenbold R, et al. Patients with acute coronary syndrome and normal high-sensitivity troponin. *Am J Med*. 2011;124 (12):1151-7.
35. Hoeller R, Rubini Giménez M, et al. Normal presenting levels of high-sensitivity troponin and myocardial infarction. *Heart*. 2013 Apr 19
36. Thygesen K , Mair J, Giannitsis E et al. How to Use High-Sensitivity Cardiac Troponins in Acute Cardiac Care. *Eur Heart J*. 2012;33(18):2252-2257
37. de Lemos JA. Increasingly sensitive assays for cardiac troponins: a review. *JAMA*. 2013;309(21):2262-9