

ŠIUOLAIKINIS POŽIŪRIS Į DIDELIO JAUTRUMO TROPONINO KONCENTRACIJOS PADIDĖJIMĄ

Renata Ruseckaitė¹, Lina Matuliauskaitė², Vytautas Juknevičius³, Pranas Šerpytis¹

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Skubios medicinos klinika, ²Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, ³Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Širdies ir kraujagyslių ligų klinika

Raktažodžiai: širdiniai troponinai, ūmus koronarinis sindromas (ŪKS), troponinų padidėjimas, diferencinė diagnostika.

Santrauka

Įvadas. Krūtinės skausmas yra vienas dažniausių skundų priėmimo - skubios pagalbos skyriuje. Tačiau tik 10 proc. šių pacientų galiausiai diagnozuojamas ūminis miokardo infarktas (1). Likusiems diagnozuojamos nekardiologinės ligos, tokios kaip skeleto raumenų ligos, gastroezofaginės, pulmonologinės ar psichiatrinės ligos. Biožymenys reikšmingai pakeitė ŪKS diagnostiką. Praeityje naudoti mioglobinas, kreatinkinazė ir kreatinkinazė-MB, tačiau šie žymenys aptinkami pavėluotai, jau prasidėjus miokardo ląstelių nekrozei arba jiems trūko specifiškumo, todėl šiuo metu auksinis standartas ŪKS diagnostikoje yra troponino tyrimas dinamikoje, derinant su klinikiniais ir instrumentiniais radiniais (3). Nors didelio jautrumo troponino tyrimas pagreitino ŪKS diagnostiką, nespecifinis troponinų padidėjimas esant šalutinei patologijai gali nuvesti klaidingu diagnostikos ir gydymo keliu.

Tikslas. Panagrinti naujausius straipsnius, kurie apima troponinų koncentracijos padidėjimo priežastis ir galimus mechanizmus.

Metodika. Buvo atlikta sisteminė analizė, pagrįsta akademiniiais straipsniais, rastais šiose duomenų bazėse: PubMed, BioMedCentral, Cochrane Library, Science Direct, Embase, pritaikyti šie raktiniai žodžiai: ūmūs koronariniai sindromai, širdiniai troponinai, troponinų padidėjimas be ūmių koronarinų sindromų, diferencinė diagnostika. Sisteminėje analizėje atlikta 83 publikacijų apžvalga ir analizė.

Rezultatai ir apibendrinimas. 1. Padidėjęs troponino

konc. kiekis nebūtinai reiškia miokardo infarktą, Europos kardiologų gairėse siūloma miokardo pažaidos sąvoka, tačiau itin sunku ją interpretuoti, kai pacientai kreipiasi į skubiosios pagalbos skyrių su ūmiai atsiradusiu krūtinės skausmu. 2. Tinkamai surinkta anamnezė labai svarbi, tačiau skubiose situacijose ją sunku tinkamai surinkti, pacientai dėl sunkios būklės jos negali išsakyti, ar vyrauja nespecifiniai skundai, todėl svarbu atlikti ir kitus laboratorinius bei instrumentinius tyrimus, kurie padėtų įvertinti uždegiminį procesą, inkstų funkciją ir tik turint visą informaciją interpretuoti troponino koncentracijos tyrimą. 3. Kritinės būklės pacientams širdinių troponinų koncentracijos padidėjimas dažniausiai yra neigiamas prognostinis veiksnys, susijęs su blogesne baigtimi ir padeda atpažinti didelės rizikos pacientus, kuriems galima taikyti laiku atitinkamą gydymą ir intervencijas.

Įvadas

Aktualumas. Kartais pacientų, kuriems diagnozuotas miokardo infarktas, skundai būna netipiški: oro trūkumas, kaklo, pilvo skausmas, pykinimas ir vėmimas. Biožymenų atsiradimas reikšmingai pakeitė ŪKS diagnostiką. Praeityje naudoti mioglobinas, kreatinkinazė ir kreatinkinazė-MB, troponinas, tačiau šie žymenys aptinkami jau pavėluotai, kai nekrotizuoja miokardo ląstelės arba jiems trūko specifiškumo, todėl šiuo metu auksinis standartas ŪKS diagnostikoje yra didelio jautrumo troponino tyrimas, derinant jį su klinikiniais ir instrumentiniais duomenimis (2).

Naujausios Europos kardiologų draugijos rekomendacijos pastaruoju (3) atveju siūlo atlikti didelio jautrumo troponiną ir esant reikalui jį kartoti dinamikoje. Nors didelio jautrumo troponinas pagreitino ŪKS diagnostiką, tačiau sumažėjo jo specifiškumas. Kai kurios kitos ligos, tarp jų plaučių arterijos tromboembolija, ūminis širdies nepakankamumas, sunkus

sepsis, inkstų funkcijos nepakankamumas gali lemti didelio jautrumo troponino padidėjimą virš normos ribos. Sensanti populiacija, didelis komorbiditiskumas tik dar labiau apsunkina diferencinę diagnostiką.

Darbo tikslas: apžvelgti naujausius straipsnius, kurie apima troponinų koncentracijos padidėjimo priežastis, galimus mechanizmus.

Darbo objektas

Pirmasis biožymuo panaudotas ūminei miokardo pažeidimui nustatyti buvo asparagininė aminotransferazė (AST), tačiau dėl nepakankamo specifiškumo, miokardo infarkto (MI) diagnostikai toliau nebuvo naudojama (4). 1970 metais kaip miokardo pažeidimo žymenys buvo atrasti: laktato dehidrogenazė (LDH) ir kreatino kinazė (CK). Nors iš šių žymenų nei vienas nepasižymėjo labai dideliu specifiškumu širdies raumens pažeidimui diagnozuoti, CK buvo pripažinta tikslesnė MI diagnostikai, nei LDH. 1978 metais buvo atrastas pirmasis metodas mioglobulinui serume nustatyti. Kadangi mioglobino koncentracija serume pradeda didėti iškart po miokardo pažeidimo, jis kurį laiką buvo nepakeičiamas diferencijuojant MI. Apie 1980 m. pažengus baltymų elektroforezei buvo atrastas naujas širdžiai specifinių žymenų nustatymo tyrimas: kreatinkinazės širdies izofermento masės nustatymas (CK-MB), kuris net du dešimtmečius buvo taikomas klinikinėje praktikoje diagnozuojant MI. Pirmasis ūmaus MI apibrėžimas buvo pateiktas Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) 1979 metais, kuriame MI diagnozė buvo konstatuojama remiantis: klinikiniais simptomais (krūtinės skausmas), elektrokardiografiniais radiniais (patologinis Q dantelis) ir širdies fermentų padidėjimu (CK-MB). Dabar nė vienas iš šių laboratorinių biožymenų nebėra naudojamas MI diagnostikoje.

1965 metais buvo atrasta širdies skersaruožių raumenų kontraktilinio aparato dalis-troponinas (I ir T), o 1990 metais jau buvo galima jį nustatyti kraujo serume. Po ūminio miokardo pažeidimo praėjus 2-3 val. troponinai jau gali būti aptinkami kraujo serume ir išlieka padidėję iki 4-10 parų. Daugybė studijų parodė, kad troponinai gali diagnozuoti ūminius širdies ir kraujagyslių susirgimus tiksliau nei CK-MB ir nuo 2000 metų jie buvo pradėti naudoti MI diagnostikos gairėse.

Troponino-tropomiozino kompleksas yra griaučių ir širdies skersaruožių raumenų kontraktilinio aparato dalis. Šis kompleksas randamas visose skersaruožių raumenų sarkomeroose, tačiau jo nėra lygiuosiuose raumenyse. Troponino-tropomiozino kompleksas susideda iš tropomiozino ir trijų troponino subvienetų:

- troponino C (šTnC)-18 kDa kalcį sujungiantis baltymas, kuris reguliuoja aktino filamentų aktyvaciją;

- troponino I (TnI)-22 kDa baltymas, kuris sustabdo raumens kontrakciją, prisijungdamas prie TnC ir TnT, dalyvaujant kalcio jonams;

- troponino T (TnT)-37 kDa didžiausias subvienetas, kuris visą troponinų kompleksą prijungia prie tropomiozino bei aktino filamentų.

Iš šių trijų subvienetų tik dvi specifinės izoformos (TnT ir TnI) ekspresuojamos širdies skersaruožiuose raumenyse ir vadinami širdiniais troponiniais (šTn). Genai, koduojantys troponino C (TnC) aminorūgščių seką, yra identiški tiek griaučių, tiek širdies raumenyse, todėl TnC diagnostikoje nenaudojamas. Didžioji dalis širdinių troponinų yra struktūriniai baltymai, prisijungę prie plonųjų miofilamentų ir tik nedidelė dalis laisvai plaukioja citozolyje: 6–8% TnT ir 3.5% TnI (5–8). Pažeidus kardiomiocito sarkolemą, pirmiausia į kraują išsiskiria laisvai cirkuliuojantys troponinai, vėliau, kuomet suyra ir ląstelės citoskeletas, išsiskiria ir likę troponinų kompleksai.

Šiuo metu daugumoje laboratorijų tradicinis troponinų tyrimas yra pakeistas penktos kartos didelio jautrumo širdies troponinų I ir T tyrimu (dj-šTnT ir I), kurie nustato troponiną greičiau, su didesniu jautrumu ir tikslumu. Modifikavus tyrimo metu naudojamus monokloninius antikūnus ir padidinus tiriamojo mėginio tūrį nuo 15 iki 50 μL , pavyko sukurti didelio jautrumo troponino T tyrimą. Dėl to ženkliai padidėjo tyrimo jautrumas ir galimybė nustatyti ženkliai mažesnes troponino koncentracijas kraujyje. Pavyzdžiui, pirmosios kartos troponino jautrumas siekė 0,5 $\mu\text{g/L}$, iki šiol naudoto trečiosios kartos troponino minimali aptinkama koncentracija siekė 0,05-0,1 $\mu\text{g/L}$, o ketvirtosios kartos didelio jautrumo troponino minimali aptinkama koncentracija 0,003 $\mu\text{g/L}$ (3 ng/L). Didelio jautrumo troponino 99-osios procentilės riba yra 14 ng/L moterims ir 34 ng/L vyrams, neigiama prognostinė vertė 95% (9–11).

2018 metais priimtame ketvirtajame pasauliniame miokardo infarkto apibrėžime MI įvardijamas kaip širdinio troponino koncentracijos padidėjimas ar sumažėjimas su bent viena reikšme didesne kaip devyniasdešimt devintoji procentilė viršutinės normos ribų, kartu esant klinikiniam miokardo išemijos požymiams. Miokardo pažeidimas, įrodomas remiantis troponino koncentracijos pokyčiais, pripažintas esminiu MI diagnostikos kriterijumi (3).

Kardiomiocitams negaunant deguonies jau po penkiolikos minučių prasideda miocitų žūtis. Iš pradžių išemija sustabdo oksidacinę fosforilinimą mitochondrijose ir tai sukelia ATP produkcijos sumažėjimą. Pažeistuose kardiomiocituose prasideda anaerobinė glikolizė, dėl to kaupiasi protonai, laktatas ir vystosi metabolinė acidozė. Intraceliulinio H^+ padidėjimas aktyvuoja membranoje esantį Na^+/H^+ pernešėją, kuris pašalina H^+ iš ląstelės, o Na^+ perneša į ląstelę ir sukelia

intraceliulinio Na⁺ perteklių. Na/K - ATPazės aktyvumo sumažėjimas dėl acidozės ir nepakankamos ATP gamybos irgi prisideda prie intraceliulinio Na⁺ koncentracijos didėjimo ir sukelia sarkolemoje esančio Na⁺/Ca²⁺ pernešėjo aktyvaciją bei intraląstelinio Ca²⁺ koncentracijos didėjimą. Po reperfuzijos mitochondrijų potencialas sugrįžta ir ATP sintezė vėl prasideda, intraląstelinis pH normalizuojasi ir tai lemia nuo Ca²⁺ priklausomos kalpains proteazės aktyvinimą, kuri pažeidžia cistoskeletą ir sarkolemą (12).

Histologiniai nekrozės požymiai atsiranda praėjus 4-6 valandoms. Širdiniai troponinai yra organui specifiniai pažeidimo žymenys, tačiau ne ligai specifiniai žymenys. Širdinių troponinų koncentracijos padidėjimas gali būti tiek išeminio, tiek neišeminio širdies pažeidimo rezultatas arba sukeltas ligų, nesusių su ūminiais koronariniiais sindromais, tačiau pažeidžiančių miocitus. Praėjus 2-4 valandoms po miokardo pažeidimo troponinai jau gali būti nustatomi kraujo serume, tačiau pageidaujama ėminius kraujo tyrimui paimti kaip įmanoma greičiau atsiradus klinikiniams MI simptomams. ŠTn I koncentracija serume po ŪKS ūminio koronarinio sindromo gali išlikti padidėjusi iki 4-7 dienų, o šTnT iki 10-14 dienų. Sveikų asmenų plazmoje normali koncentracija yra 0.1-0.2 ng/L, dėl fiziologinės kardiomiocitų netekties gyvenimo eigoje.

Troponino T jautrumas svyruoja nuo 25% – 65% paėmus ėminį iškart po klinikinių simptomų pradžios ir padidėja iki 59% – 90% praėjus 2-6 valandoms, o po 6-12 valandų siekia 100%. Troponino I jautrumas paėmus ėminį iškart yra mažesnis negu 45%, tačiau po 2-6 valandų padidėja iki 69%–82% ir 100% pasiekia praėjus 6-12 valandų po simptomų pradžios. Troponinų specifiskumas mažai kinta priklausomai nuo laiko ir svyruoja nuo 83% iki 98% šTnI, o šTnT - 86% iki 98%. Neigiama prognostinė vertė svyruoja tarp 85%-88%. Širdinių troponinų koncentracijos pokyčiai turi ne tik diagnostinę, bet ir prognostinę vertę. Pacientai su klinikiniais išemijos simptomais ir padidėjusia šTn koncentracija pasižymi blogesniu išgyvenamumu, negu pacientai, turintys tik klinikinius miokardo išemijos simptomus be troponinų koncentracijos padidėjimo. Pacientai, sergantys stabilia krūtinės angina, pasižymi didesne širdies nepakankamumo (ŠN) ir kardiovaskulinės (KV) mirties rizika, jeigu jiems nustatoma padidėjusi dj-šTnT ar I koncentracija. Taip pat buvo įrodyta, kad širdinis troponinas yra stiprus, nepriklausomas pasikartojančių išeminių įvykių rodiklis (13,14).

Troponino atsiradimo kraujyje mechanizmai: 1) miokardo pažeidimas dėl vainikinių arterijų ligos; 2) miokardo pažeidimas dėl antrinės išemijos; 3) miokardo pažeidimas nesusijusi su išemija; 4) mišri miokardo pažeidimas.

Troponinų padidėjimas dėl ūminių koronarinių sindromų. Ūminiai koronariniai sindromai apima miokardo

infarktą su ST-segmento pakilimu (STEMI), miokardo infarktą be ST-segmento pakilimo (NSTEMI) ir nestabilią krūtinės angina (NKA). Tai simptomų kompleksas, sukeltas miokardo išemijos, tačiau nestabilios krūtinės anginos atveju nerandama kardiomiocitų nekrozės žymenų padidėjimo. Miokardo išemija yra būtina sąlyga MI vystytis ir ji kyla dėl nepakankamo deguonies tiekimo kardiomiocitams, esant padidėjusiam miokardo deguonies poreikiui. Dažniausia ūminio MI priežastis yra aterosklerozinės plokštelės plyšimas, kuris sukelia visišką ar dalinę vainikinių arterijų obstrukciją ir šis miokardo pažeidimas įvardijamas kaip 1 tipo MI (1 MI). Ketvirtajame pasauliniame miokardo infarkto apibrėžime (3) ūminis MI apibūdinamas kaip pataloginė miokardo ląstelių žūtis dėl užsitęsusios išemijos, kuomet aptinkamas širdies biožymenų didėjimas ar mažėjimas bent viena reikšme, didesne nei 99-oji procentilė normos ribų ir bent vienu iš požymių:

- ūminės miokardo išemijos simptomai;
- nauji išeminiai EKG pakitimai;
- pataloginių Q bangų atsiradimas EKG;
- vaizdo tyrimais nustatyti nauji miokardo gyvybingumo sumažėjimo požymiai susiję su išemija;
- trombo nustatymas vainikinėje arterijoje angiografijos (įskaitant kraujagyslinį ultragarsą) ar autopsijos metu.

Naujajame miokardo infarkto apibrėžime ne tik spontaniškas MI priskiriamas ūminiams koronariniams sindromams, bet ir vainikinių arterijų intervencijos sukelta miokardo pažeidimas. Ji apibrėžiama šTn padidėjimu (daugiau nei 99-oji procentilė viršutinės normos ribos (VNR) pacientams, kurių pradinė šTn mažesnė nei 99-oji procentilė VNR arba šTn padidėjimas daugiau nei 20 procentų pradinės vertės, kai jis viršija 99 procentilę VNR, yra stabilus ar mažėjantis. Su perkutanine koronarine intervencija (PKI) susijęs miokardo infarktas klasifikuojamas kaip 4 tipo MI, o su apeinamąja vainikinių arterijų jungčių operacija susijęs - 5 tipo MI (8,15,16). Širdinių troponinų koncentracijos padidėjimas po PKI randamas 20-40% pacientų su stabilia krūtinės angina ir 40-50% su ūminiais koronariniiais sindromais. Troponinų padidėjimas pacientams su stabilios krūtinės anginos simptomais yra susijęs su blogesne prognoze, daugiausia su pakartotine PKI. Remiantis ankstesniais MI apibrėžimais po atviros širdies operacijos net 42-82% pacientų turėdavo padidėjusias šTn vertes, nes diagnozuojant 5 tipo MI troponinų koncentracija turėdavo būti 5 kartus didesnė nei 99-oji procentilė VNR, tačiau dabartiniame apibrėžime 5 tipo MI diagnozuojamas, kai troponinų vertė būna 10 kartų didesnė nei 99-oji procentilė VNR, todėl 5 tipo MI diagnozių skaičius sumažėjo iki 32 – 44%. Visgi šTn verčių padidėjimas po operacijos nebūtinai nurodo perioperacinį MI. Troponinų vertė gali padidėti ir dėl nepakankamos širdies apsaugos

atviros operacijos metu, reperfuzijos sukkelto pažeidimo ir tiesioginės chirurginės miokardo pažeidimo (17–19).

MINOCA

Angliškas terminas, apibrėžiantis (MINOCA-myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries) miokardo infarktą be hemodinamiškai reikšmingų pakitimų vainikinėse arterijose. Tai reiškia, kad angiografiškai nėra didesnių nei 50% stenozų pagrindinėse vainikinėse arterijose. Tačiau šio infarkto mechanizmas taip pat yra išeminis. Aterosklerozinės plokštelės atitrūkimas ir koronarų trombozė – šio tipo infarkto pagrindinės priežastys. MINOCA dažnis 6-8 % populiacijos, dažnesnis moterims nei vyrams ir dažniau pasireiškia ne ST segmento pakilimu elektrokardiogramoje. Norint jį diagnozuoti reiktų atmesti neišemines miokardo infarkto priežastis, tokias kaip miokarditas ir kt. (3) (1 lentelė).

Troponinų padidėjimas dėl uždegiminių miokardo ligų. Miokardo pažeidimas miokardito metu yra sukliamas aktyvuoto ląstelinio ir humoralinio imuninio atsako, kuris nukreiptas prieš normalų širdies audinį. Nors dažniausiai tikslī etiologinė priežastis taip ir lieka nenustatyta, daugybė infekcinių veiksnių, sisteminių ligų, vaistų ir toksinų gali sukelti miokarditą. Širdiniai troponinai gali padėti diagnozuoti ūminį miokarditą, kai kitos miokardo nekrozės priežastys, tokios kaip ūminiai koronariniai sindromai, yra ekskliuduojami. šTn vertės padidėjimas padeda diagnozuoti miokarditą tiksliau, nei kiti širdies biomarkeriai (CK-MB), o pastoviai padidėjusi jų koncentracija gali nustatyti kardiomiocitų pažeidimą, netgi nesant histologinių miokardito požymių. Vis dėlto jie nėra pakankamai specifiški ir normali jų vertė neleidžia atmesti miokardito diagnozės (20–22).

PATE

Ūminės plaučių arterijų trombinės embolijos (PATE) metu padidėja dešiniojo skilvelio pokrūvis dėl plaučių arterijų obstrukcijos sąlygoto padidėjusio plaučių kraujagyslių pasipriešinimo. Tai lemia dešiniojo skilvelio dilataciją ir hipokinezę, kurios gali sukelti sunkią miokardo išemiją, kas lemia šTn padidėjimą. Sumažėjusi koronarų perfuzija, hipoksemija dėl perfuzijos-ventiliacijos santykio neatitikimo ir sisteminė hipoperfuzija taip pat sąlygoja miokardo pažeidimą. Klinikinė PATE baigtis varijuoja nuo visiško simptomų išnykimo ir pilno atsistatymo iki staigaus hemodinamikos nestabilumo ir mirties. šTn padidėjimas tarp pacientų su ūmine plaučių arterijos trombine embolija varijuoja nuo 16% iki 50% ir yra tiesiogiai susijęs su didesniu mirtinumu. Buvo įrodyta, kad pacientai su kairiojo skilvelio disfunkcija, diagnozuota echokardioskopiškai, priskiriami pacientams su blogesne baigtimi ligoninėje. Ši rizika dar padidėja dešimt kartų, jeigu nustatoma šTn verčių padidėjimas. Padidėję šTn vertės leidžia išskirti pacientus su didesne mirties ligoninėje rizika ir tai gali būti panaudojama kaip prognostinis įrankis imtis agresyvesnio gydymo - trombolizės ar trombektomijos (5,7,23).

Tachiaritmijos. Tikslus šTn padidėjimo mechanizmas tachikardijų metu nėra žinomas. Manoma, jog dėl tachiaritmijų metu sutrumpėjusios diastolės sukliama subendokardinė išemija. Būtent diastolės metu vyksta koronarinė perfuzija, ypač į subendokardą. Širdies susitraukimų dažnio padidėjimas sukliama diastolės sutrumpėjimą su tolesniu subendokardo perfuzijos mažėjimu. Kitas galimas šTn padidėjimo mechanizmas tachikardijų metu yra miokardo randėjimas dėl sienelių tempimo dideliu slėgiu. Yra atlikta nemažai tyrimų, ieškant koreliacijos tarp B tipo natriuretino peptido

(BNP) ir širdinių troponinų, tačiau duomenys kontraversiški (5,24). Pirmieji šTn padidėjimo atvejai su praventrikulinių tachiaritmijų metu buvo pradėti registruoti nuo 2003 metų. Kadangi pacientai, atvykę į priėmimo skyrių dėl tachiaritmijų, skundžiasi krūtinės skausmu ir turi šTn padidėjimą, jiems neretai atliekama angiografija, kuri nerodo jokių vainikinių arterijų pakitimų. Nors tai ir paneigia vieną iš teorijų, jog šTn padidėjimas tachiaritmijų metu atsiranda dėl kartu esančios koronarinėse arterijose ligos, tačiau tokių pacientų ištyrimas išlieka sunkia klinikiška dilema. Faktoriai, kurie susiję su šTn padidėjimu tachiaritmijų metu

1 lentelė. Didelio jautrumo dj-šTnT troponino padidėjimo diferencinė diagnostika.



yra vyresnis amžius, krūtinės skausmas ir jo trukmė, žemas diastolinis AKS ir ilgesnė tachikardijos trukmė. Supraventrikulinės tachiaritmijos gali sukelti diskomfortą krūtinės srityje, dusulį, širdies permušimus ar sinkopę, tačiau ji nėra gyvybei pavojinga aritmija ir viena pati nelemia blogesnės gydymo baigties. Tačiau atlikti tyrimai rodo, kad supraventrikulinės tachiaritmijos kartu su net ir nedideliu šTn verčių padidėjimu lemia blogesnę kardiovaskulinę prognozę: padidėjusią pirminės mirties riziką, miokardo infarktą ir pakartotinę rehospitalizaciją (25,26).

ŠTn verčių padidėjimas taip pat nustatomas ir pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu (PV), ir jis taip pat susijęs su blogesne gydymo prognoze. Aristotle tyrimo, kuriame dalyvavo 14 892 pacientai su PV gydomų geriamaisiais antikoagulantais, 93,5% turėjo padidėjusias šTn vertes ir jų padidėjimas buvo stiprus prognostinis insulto, kardialinės ir nekardialinės mirties, miokardo infarkto ir kraujavimo rizikos faktorius. Širdiniai troponinai buvo tikslesnis prognostinis kardialinės mirties, miokardo infarkto ir kraujavimų rizikos rodiklis sergantiems PV, nei $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ balas. Visgi šTn ir $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ balų kombinacija leido geriau nustatyti pacientus, kuriems yra didesnė ir mažesnė insulto rizika lyginant su kiekvienu rodikliu atskirai. ŠTn kartu su $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ balais galėtų padėti pagerinti pacientų, sergančių PV, gydymą (27).

Ūminis ir lėtinis širdies nepakankamumas. Troponinų padidėjimas šN metu atsiranda dėl daugybės priežasčių. Pirmausias dalykas, kurį reikėtų apsvarstyti - miokardo išemija, tačiau troponinų padidėjimas nustatomas net ir pacientams, sergantiems šN su nepakitusiomis vainikinėmis arterijomis. ŠTn padidėjimą galėtų sukelti ir subendokardinė išemija, išsivysčiusi dėl tiesioginio neurohormonų, uždegiminių mediatorių ir oksidacinio streso metu susidariusių medžiagų apykaitos produktų. Kiti galimi mechanizmai apima: kardiomiocitų apoptozę ar autofagiją dėl miokardo sienelės pertempimo krūviu, kontraktilinio aparato proteolizę, sukelta padidėjusio prieškrūvio. Viena naujausių teorijų teigia, kad troponinai išsiskiria iš pažeisto, bet dar gyvybingo miokardo dėl padidėjusio miocitų plazminės membranos pralaidumo ir taip išsivysto troponinų citozolinio baseino nutekėjimas. Naujausiuose Amerikos Širdies nepakankamumo gydymo ir diagnostikos gairėse (28) šTn verčių matavimas pacientams, sergantiems ūminiu širdies nepakankamumu (ŪŠN), yra pateikiams kaip 1a klasės rekomendacija, kadangi MI yra dažniausia ŪŠN priežastis, o pacientams, sergantiems lėtiniu širdies nepakankamumu (LŠN), kaip 2b klasės rekomendacija. Daugybė atliktų tyrimų rodo, jog hs-šTn verčių padidėjimas visada nustatomas pacientams šN dekompenzacijoje ir didesnės šTn vertės susijusios su skilvelių disfunkcija. Širdinių troponinų padidėjimas galėtų padėti nustatyti

pacientams su blogesne baigtimi hospitalizacijos metu ir padidėjusia rehospitalizacijos tikimybe, kuriems galėtų būti taikomas agresyvesnis gydymas. Dar daugiau, nedidelis šTn verčių padidėjimas bendroje sveikų asmenų populiacijoje yra šN ir KV rizikos faktorius ir tai galėtų būti panaudojama preklinikiniais šN atvejais nustatyti bei atidesniam tokių pacientų stebėjimui ateityje. Vyresniems pacientams su šN ir kairiojo skilvelio disfunkcija širdiniai troponinai leistų identifikuoti pacientus, kuriems speciali terapija, stabdanti kairiojo skilvelio remodeliaciją ir fibrozę, būtų efektyviausia (29–32).

Kadangi tiek ūminio, tiek lėtinio šN atvejais didelio jautrumo troponinas viršija ūminio miokardo infarkto diagnozės kriterijų (99-oji procentilė vyrams >34 ng/L ir $>15,6$ ng/L moterims), privalu atsižvelgti į klinikinius požymius, elektrokardiogramą, pasitelkti vizualinius metodus diagnozei patikslinti. ŪKS būdingas ženklusis dj-Tn kiekio kitimas. Nežinant vainikinių arterijų anatomijos ir negalint patikimai diferencijuoti 1 ir 2 tipo ŪMI bei šN dekompenzacijos, rekomenduojama atlikti koronarografiją. Ūminių koronarinių sindromų diagnozei būtina atsižvelgti į šalutinius simptomus, o dj-Tn padidėjimas dinamikoje po 6-9 h $>20\%$ vertintinas kaip reikšmingas (33).

Troponinų padidėjimas dėl stabilios koronarinės širdies ligos. Niekas neabejoja troponinų diagnostine verte nustatant ŪKS, tačiau atsiradus naujos kartos aukšto jautrumo troponinui I ir T atsirado galimybė nustatyti net ir labai žemas, subklinikines troponinų koncentracijas kraujo serume, kurių reikšmę dar tik bandoma pritaikyti klinikinėje praktikoje. Atlikta nemažai tyrimų, nagrinėjančių sąryšį tarp dj-šTn ir baigčių pacientams, sergantiems stabiliaja krūtinės angina. PEACE tyrime (34), į kurį buvo įtraukta 3 679 pacientų su stabilia krūtinės angina, 97,7% turėjo dj-šTnT vertes ties apatine nustatymo riba arba aukščiau jos (1 ng/l), tačiau žemiau devyniasdešimtos procentilės, ir 11,1% ties arba aukščiau devyniasdešimtos procentilės. ŠTnT koncentracija reikšmingai teigiamai koreliavo su sumažėjusia kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, inkstų nepakankamumu, padidėjusiu sistoliniu kraujospūdžiu, cukriniu diabetu, padidėjusiu B-tipo natriuretinio peptido kiekiu, senesne koronarinės ligos ar insulto anamneze ir ankstesne perkutanine koronarine intervencija arba aortos vainikinių arterijų apeinamųjų jungčių operacija. Visgi šTn T koncentracijos nustatymas nebuvo susijęs su dažnesniu MI.

Mechanizmai, kurie lemia šTn padidėjimą pacientams, sergantiems stabiliaja krūtinės angina, apima kliniškai nebylius, trumpalaikės išemijos epizodus ir smulkių kraujagyslių okliuziją, uždegiminį procesą, kardiomiocitų apoptozę, sumažėjusį inkstų klirensą ir padidėjusią miokardo įtampą dėl perkrovimo tūriu ar spaudimu. Visgi nepaprastai didelis

aptinkamų šTn verčių paplitimas žemos rizikos kohortose iškelia galimybę, kad kažkokia šTn dalis gali cirkuluoti žmogaus plazmoje ir normaliomis sąlygomis (5,14,34).

Dalase atliktame tyrime didelio jautrumo metodu nustatyto šTnT padidėjusių verčių paplitimas tarp Dalaso apygardos gyventojų buvo 0,7%. Tačiau aptinkamos šTnT vertės dažniausiai buvo susijusios su turima kardiovaskuline liga arba didelės kardiovaskulinės rizikos profiliu: kairiojo skilvelio hipertrofija, cukriniu diabetu, lėtine inkstų liga ir staziniu širdies nepakankamumu. Tai leidžia daryti prielaidą, kad šTnT vertės padidėjimas yra kardiovaskulinės ligos arba bent jau didelės kardiovaskulinės rizikos rodiklis. Kitame tyrime, atliktame su 1050 pacientų, sergančių stabilia krūtinės angina, įrodė, kad net ir nežymiai padidėjusios šTnT vertės yra susijusios su didesne mirtinų kardiovaskulinių įvykių rizika 8 metų stebėjimo metu (Md=8,1) (33,34). (35,36).

Samman Tahhan ir kt. atliktame tyrime, į kurį buvo įtraukti 3 087 pacientai su diagnozuota ar įtariama koronarinių arterijų liga įrodė, kad didesnės šTn I vertės susijusios su sunkesne ir greičiau progresuojančia koronarinių arterijų liga. ŠTnI didesnės koncentracijos buvo nustatytos pacientams, sergantiems labiau išryškėjusia koronarinių arterijų liga, patvirtinta kartotinėmis vainikinių arterijų angiografijomis nepriklausomai nuo kitų kardiovaskulinių rizikos faktorių. Didelio jautrumo šTnI vertės gali būti naudojamos KV rizikos vertinimui ir sunkių KV įvykių prevencijai ateityje (37).

Troponinų padidėjimas dėl traumos į širdį. Trauminiai širdies sužalojimai gali būti dviejų tipų: buki ir penetruojantys. Bukos širdies traumos gerokai dažnesnės nei penetruojančios ir sudaro 20–76% visų krūtinės sužalojimų. Miokardo sumušimas nustatomas 3–56% bukų širdies traumų atvejais ir gali baigtis mirtinomis komplikacijomis, tokiomis kaip hemoperikardas arba širdies plyšimas ir kardiogeninis šokas, todėl greita ir tiksli diagnozė yra būtina. Širdiniai troponinai yra pageidaujami miokardo pažeidimo nustatymo žymenys, palyginus su CK-MB. Padidėję šTn vertės nustatomos 15–28% pacientų, patyrusių buką krūtinės traumą ir esant pokyčiams EKG. Cirkuliuojančių šTn jautrumas nustatant buką širdies sužalojimą 12–23%, tačiau specifiskumas siekia 97–100% (38–41).

Troponinų padidėjimas, susijęs su takotsubo sindromu. Takotsubo sindromas (streso sukelta kardiomiopatija) apibūdinamas kaip ūminis, bet grįžtamas ŠN sindromas, kuris dažniausiai pasireiškia vidutinio amžiaus moterims kaip atsakas į stresinę situaciją, nors kartais specifinio dirgiklio gali ir nebūti. Kadangi ūminis krūtinės skausmas vienas pagrindinių simptomų tiek streso sukeltai kardiomiopatijai, tiek ŪKS, todėl tenka šias būkles diferencijuoti..

Yra keletas mechanizmų, kurie sukelia šTn padidėjimą takotsubo metu: katecholaminų sukeltas miokardo pažeidi-

mas, nenormalios simpatinės inervacijos sukeltas miokardo pertempimas, vainikinių arterijų spazmas, kairiojo skilvelio išstūmimo trakto obstrukcija (42). Ramajar ir kt. tyrime nustatė, kad šTn koncentracija būdinga takotsubo kardiomiopatijai yra saikiai padidėjusi, o turint ženkliai padidėjusius šTn koronarinių arterijų obstrukcijos reikėtų ieškoti toliau (43).

Troponinų padidėjimas dėl amiloidozės. Širdies amiloidozė, tai būklė, kai ekstraceliulinė širdies ertmė yra išplečiama dėl amorfinės, fibrilinės medžiagos - amiloido sankaupų. Šios sankaupos sukelia kardiomiocitų suspaudimą ir šTn padidėjimą, taip pat šTn padidėjimas gali būti dėl miokardo išemijos, kurią sukelia vainikinių arterijų užkimšimas amiloido sankaupomis. Nors sisteminės amiloidozės metu širdis pažeidžiama retai, tačiau širdies pažeidimas yra svarbiausias prognostinis sisteminės amiloidozės rodiklis. ŠTn padidėjimas, vyresnis amžius ir kairiojo skilvelio disfunkcija širdies amiloidozės metu susiję su blogesne baigtimi. Visgi daugeliui pacientų, sergančių, sisteminė amiloidoze, širdies pažeidimas nustatomas atsitiktinai nustačius šTn padidėjimą. Nuolatinis šTn stebėjimas pacientų, sergančių sisteminė amiloidoze, padėtų anksčiau nustatyti širdies pažeidimą (44–46).

Troponinų padidėjimas po kardioversijos. Troponino T koncentracija po kardioversijos nepadidėja, o troponino I pakyla labai nežymiai. ŠTn koncentracija dėl kardioversijos nepadidėja, tiek atliekant pulsinę bifazinę, tiek eksponentinę sutrumpintą bifazinę kardioversiją. Taigi šTn gali padėti nustatyti, ar aritmijos, reikalaujančios skubios kardioversijos, yra pirminės ar antrinės, sukeltos MI (47,48). Pacientai, sergantys persistuojančiu PV ar prieširdžių plazdėjimu (PP), turi pastoviai padidėjusias šTn koncentracijas, tačiau jų padidėjimas sietinas su bendru širdies pažeidimo biomarkerių (BNP, didelio jautrumo CRB) padidėjimu ir po kardioversijos jų koncentracija išlieka tokia pat, o po kurio laiko sumažėja. Nustačius padidėjusias šTn vertes po kardioversijos, tikslinga atlikti išsamesnį paciento ištyrimą ieškant galimų šTn padidėjimo priežasčių, nesujusių su kardioversija (49).

Troponinų padidėjimas dėl sepsio. Tikslus širdies troponino koncentracijos padidėjimo mechanizmas sepsio atveju nėra pilnai žinomas, jis gali būti dėl prieškrūvio ir pokrūvio sumažėjimo, hemodinamikos nestabilumo, kuris atsiranda dėl mikrovaskulinės disfunkcijos, hipoksijos, intersticinės edemos, padidėjusio kapiliarų laidumo sepsio metu. Maždaug 50% pacientų, sergančių sepsiu ar sepsiniu šoku, išsivysto skilvelio disfunkcija (50). Studijoje su 3 278 tiriamųjų, tarp pacientų, kuriems buvo diagnozuotas sepsis ar sepsinis šokas, troponino padidėjimas rastas net 60% atvejų (51).

Kitoje studijoje, kuri tyrė pacientus, sergančius sepsiu ir sepsiniu šoku, 8 metų laikotarpiu tirti 1 757 pacientai. Iš jų 944 (53,73%) šTn tyrimas buvo atliktas priėmimo skyriuje

ir 845 (89,5%) konc. rasta padidėjusi (mediana $\text{\$Tn}$ -0,06 ng/ml). Padidėjusi $\text{\$Tn}$ koncentracija dažniausiai randama komorbidiškiems pacientams, sergantiems koronarine širdies liga (KŠL). Ši studija taip pat tyrė ne tik vienkartinį padidėjimą priėmimo-skubios pagalbos skyriuje, bet ir atliko pakartotinius $\text{\$Tn}$ koncentracijos tyrimus. Pradinis $\text{\$Tn}$ koncentracijos padidėjimas siejamas su didesne hospitalinio mirštamumo ir didesne mirties per pirmus metus rizika. Tačiau pacientai, kurių $\text{\$Tn}$ dinamikoje buvo didėjantis, nebuvo didesnėje nepageidaujamų baigčių rizikos grupėje, o tai kelia klausimą, ar verta kartoti $\text{\$Tn}$ šiai grupei pacientų (52).

Vallabhajosyula ir kt. publikacijoje teigiama, kad padidėjusi $\text{\$Tn}$ koncentracija pacientams, kurie prieš tai neturėjo jokių KV ligų, buvo nepriklausomas trumpalaikio, bet ne ilgalaikio mirštamumo rizikos veiksnys. Taigi pacientai, sergantys sepsiu, bet be žinomų KV ligų turėtų būti tiriami ir esant padidėjusiai $\text{\$Tn}$ koncentracijai, turėtų būti pasirinkta agresyvesnė sepsio ir hemodinamikos gydymo taktika, taip siekiant sumažinant miokardo pažeidimą ir pagerinti išgyvenamumą (53).

Olusegun Sheyin ir kt. atliktoje metaanalizėje 1124 pacientai, sergantys sepsiu, turėjo padidėjusi troponiną, ir jo padidėjimas buvo siejamas su blogesne prognoze ir mirštamumu (54). Išlieka klausimas tolimesniems tyrimams, ar agresyvesnė šių pacientų gydymo taktika ir nauji į KV sistemą orientuoti gydymo metodai bei kokie dar galėtų pagerinti šių pacientų išgyvenamumą.

Kairiojo skilvelio diastolinė disfunkcija ir dešiniojo skilvelio dilatacija echokardiografiškai geriausiai koreliuoja su padidėjusia $\text{\$Tn}$ koncentracija pacientams, sergantiems sunkiu sepsiu, nepriklausomai nuo glomerulų filtracijos greičio (GFR). Taip pat šie du parametrai geriau prognozuoja mirštamumą ligoninėje negu padidėjęs $\text{\$Tn}$ kiekis kraujyje, o tai reikštų, jog šie du mechaniniai parametrai vaidina svarbų vaidmenį tiek pačio $\text{\$Tn}$ padidėjimo mechanizmo, tiek sepsinio šoko mirštamumo prognozei (55).

Šių dienų klinikinėje praktikoje pacientai, sergantys sepsiu ir turintys padidėjusią $\text{\$Tn}$ koncentraciją kraujyje, yra dažnai tiriami ir dėl galimos širdies patologijos. Susirinkti tikslią anamnezę apie krūtinės skausmo buvimą šiems pacientams sudėtinga dėl jų prastos būklės, jie dažnai yra intubuoti ir seduojami. Elektrokardiogramoje stebimi nespecifiniai ST ir T segmentų pakitimai nėra diagnostikai reikšmingi.

Detalesnės studijos dėl šių pacientų kardiovaskulinio ištyrimo ir po to sekančio į širdies ir kraujagyslių sistemą orientuoto gydymo yra būtinos, nes iki šios dienos išlieka daug neaiškumo, kuriuos diagnostinius invazinius ir neinvazinius testus būtina atlikti šiems pacientams, norint kokybiškai įvertinti jų širdies patologiją ar širdies pažeidimą. Taip pat

reikia daugiau mokslinių įrodymų dėl šių pacientų gydymo taktikos, skirtos miokardo pažeidai sumažinti. Daugelis studijų šiuo metu rekomenduoja atlikti $\text{\$Tn}$ tyrimą sepsiu sergantiems pacientams kaip rizikos vertinimo įrankį, kad laiku būtų atlikti reikiami tyrimai ir kardiologo konsultacija, nors pagrindinis gydymas išlieka infekcijos.

Troponino koncentracijos padidėjimas ir cukrinis diabetas. Cukriniu diabetu (CD) sergantiems pacientams didesnė kardiovaskulinių komplikacijų rizika, jie dažniau serga koronarine širdies liga, miokardo infarktu, juos neretai ištinka insultas. Studijoje, kuri tyrė sergančius CD ir nesergančius, sergančiųjų grupėje 8% rastas $\text{\$Tn}$, 38,8% CK-MB, 3,2% mioglobino koncentracijos kraujo plazmoje padidėjimas, ir palyginus šių koncentracijų vidurkius su nesergančiais CD jie buvo statistškai reikšmingai aukštesni (56).

Selvin E. ir kt. publikacijoje iš viso tirti 9 331 pacientai, jiems $\text{\$Tn}$ tyrimas buvo atliktas 2 kartus 6 metų skirtumu, o pačių pacientų sekimas vyko beveik 14 metų. Pacientų grupes sudarė nesergantys CD, grupė turinčių gliukozės tolerancijos sutrikimą (GTS), ir sergantys CD, bet visi be diagnozuotos kardiovaskulinės ligos. Padidėjusią $\text{\$Tn}$ koncentraciją po 6 metų turėjo 3,7% nesergančiųjų CD, 6,4% GTS grupės pacientų, 10,8% CD sergančių pacientų. Atitinkamai rizika nesergančių palyginus su GTS pacientais buvo 1,38 karto didesnė, ir net 2,46 karto didesnė cukriniu diabetu sergantiems. Pacientai, sergantys CD ir su padidėjusia $\text{\$Tn}$ koncentracija, per 14 metų sekimo turėjo didesnę riziką sirgti širdies nepakankamumu ($\text{\$S}$ 6,37, 95% PI 4,27-9,51), koronarine širdies liga ($\text{\$S}$ 3,84, 95% PI 2,52-5,84) ir mirties ($\text{\$S}$ 4,36, 95% PI 3,14-6,07) rizika palyginus su pacientais, kurie neserga CD ir neturi padidėjusios $\text{\$Tn}$ konc. (57). Taigi CD ir GTS susijęs su miokardo pažeidimu, dėl to ir su didesne klinikinių įvykių tikimybe.

Padidėjimą, susijusį su CD, nagrinėja nemažai autorių, tačiau iškyla klausimas, ar visgi $\text{\$Tn}$ koncentracija skiriasi tarp CD sergančiųjų pacientų, kurie serga ir koronarine širdies liga ir tarp tų, kurių vainikinės arterijos be patologijos, koks tas skirtumas ir ar jis reikšmingas. Studijoje palygino šiuos pacientus, pirmoje grupėje buvo pacientai, kuriems diagnozuota koronarinė širdies liga, antroje tie, kuriems angiografiškai nebuvo rasta vainikinių arterijų patologijos. Pirmoji grupė turėjo kiek didesnę troponino vidurkį nei kontrolinė (58).

Tačiau šio tyrimo pacientų imtis maža, ir visvien išlieka klausimas, kaip interpretuoti CD sergančių pacientų troponino padidėjimą, kada jis jau nurodo progresuojančią ligą.

Cukriniu diabetu sergantys pacientai neretai turi ir hipoglikemijos epizodų. Studijoje su 2 148 tiriamųjų, kurie anamnezėje turėjo sunkios hipoglikemijos (kai buvo kreiptasi pagalbos į medicinos įstaigą ar GMP) epizodą/us, buvo rasta,

jog atsitiktinis šTn koncentracijos padidėjimas du kartus dažnesnis grupėje, kuri turėjo hipoglikemijos epizodų, ir šioje grupėje padidėjusį šTn galime nustatyti iki 50% pacientų. Jeigu šie pacientai dar ir serga KŠL, ši tikimybė tampa ypač didelė ir siekia 70% (59).

Kitoje studijoje (60) tyrė jaunus 10-17 metų pacientus, sergančius CD, ir 2-6 metus tyrė jų šTn pakartotinių vizitų metu. Padidėjusią šTn koncentraciją kažkuriuo laikotarpiu turėjo 34,2% tiriamųjų. šTn padidėjimas nebuvo susijęs su gliukozės svyravimais kraujyje ar širdies struktūriniais ir funkciniais pakitimais. Klinikinė nauda, nustatant troponinų padidėjimą šiai grupei pacientų, vis dar išlieka neaiški.

Padidėjimas ir plaučių ligos. Tikslus mechanizmas, kas sukelia šTn padidėjimą plaučių ligomis sergantiems pacientams, nėra žinomas, tačiau manoma, jog hipoksija ir plaučių kraujagyslių vazokonstrikcija veda prie plautinės hipertenzijos, o ši sukelia dešiniojo skilvelio disfunkciją. Taip pat atsiradęs ūminis kvėpavimo nepakankamumas sukelia tachikardiją, kuri prisideda prie koronarų išemijos, ypač pacientams, sergantiems dar ir KŠL.

Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje pacientams, patekusiems dėl lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) paūmėjimo, atlikus šTn koncentracijos tyrimą, nustatyta, jog 31% koncentracija viršija normos riba, taip pat padidėjusi šTn koncentracija susijusi su didesne mirties rizika stacionariu laikotarpiu (61). Kol kas šis padidėjimas ir rizika susijusi su juo yra daugiau akademinis smalsumas, nes gydymo taktika šiems pacientams nuo to kol kas nesiskiria (62). Kitoje studijoje padidėjęs troponino kiekis ne tik buvo susijęs su didesne mirties rizika, bet ir su invazinės mechaninės ventilacijos taikymu bei ilgesne hospitalizacija reanimacijos-intensyvios terapijos skyriuje (63).

Taigi šTn tyrimas priėmimo-skubios pagalbos skyriuje ar hospitalizavus pacientą dėl LOPL paūmėjimo galėtų būti naudojamas kaip sunkesnių ar didesnės rizikos pacientų identifikavimui bei kaip indikatorius taikyti invazinius gydymo metodus.

Senstančioje populiacijoje didelė dalis pacientų serga plaučių ligomis, didelė dalis serga širdies ligomis, todėl pacientų, kurie sirgtų ir LOPL, ir kartu ŠN yra daug. Svarbu, jog LOPL sergantys pacientai dažniausiai skundžiasi oro trūkumu, o kartais dėl sunkios būklės ir ūminio kvėpavimo nepakankamumo jiems sunku išsakyti skundus, todėl šiems pacientams dažnai nediagnozuojamos ir negydomos tokios ligos kaip širdies nepakankamumo paūmėjimas, PATE ar net MI. Šiuos pacientus reiktų atsargiai vertinti, atlikti ne tik biožymenis, bet ir vaizdinius tyrimus kitoms galimoms patologijoms atmesti.

Didelėje kohortos studijoje, kurioje tirta beveik 10 000 pacientų be aiškios KŠL ar ŠN, rasta, jog aktyviai rūkan-

tys pacientai turi paribinį šTn kiekį, o po 15 metų rūkymo jau turi padidėjusį šTn kiekį, lyginant su nerūkančiais. Taip pat kuo daugiau surūkomas cigarečių kiekis per dieną, tuo didesnis šTn koncentracijos padidėjimas ir kartu miokardo pažeidimas (64).

Ūminis kvėpavimo distreso sindromas (ŪKDS) - tai gyvybei grėsmingas ūminis kvėpavimo nepakankamumo klinikinis sindromas. Iš 177 į studiją įtrauktų pacientų, 119 (67%) nustatytas padidėjęs šTn kiekis kraujyje. Mediana šTnT - 0,03ng/ml, ir didesnė koncentracija pacientams, kurie neišgyveno. Didesnė koncentracija buvo susijusi ir su didesniu organų funkcijos nepakankamumu, ilgesne mechanine plaučių ventilacija, echokardiografiškai dažniau buvo stebimi miokardo kontrakcijos sutrikimai ir didesnis triburio vožtuvo nesandarumas (65). Pacientai, kurie buvo gydyti RITS dėl ŪKDS, padidėjęs šTn kiekis buvo nepriklausomas rizikos veiksnys, susijęs tiek su mirties ligoninėje, tiek ilgalaikės mirties rizika (66).

Troponino padidėjimas ir inkstų funkcijos sutrikimas.

Pagrindinis mechanizmas, susijęs su šTn padidėjimu sergantiems inkstų ligomis, vis dar išlieka neaiškus. Vieni teigia, jog inkstų pakenkimo dėl hemodinaminio streso, kuris pažeidžia visus organus, įskaitant ir širdį, išsiskiria daugiau šTn , tuo tarpu kitos teorijos teigia, jog dėl inkstų funkcijos sutrikimo inkstai neišskiria šTn iš plazmos ir tai didina šTn koncentraciją. Maždaug 15 metų kaip žinomas šTn padidėjimas hemodializuojamiems pacientams, tačiau su didelio jautrumo šTn tyrimu, šTn galima aptikti ir pacientams su vidutiniškai arba ženkliai sutrikusia inkstų funkcija. Ypač daug neaiškumų kyla vertinant pacientus, sergančius inkstų nepakankamumu, šTn padidėjimu. Studijoje, kurioje buvo atlikta 17 113 troponino ir kreatinino matavimų, iš viso 10 418 pacientų, parodė, jog šTn koncentracija didėja mažėjant aGFG, tačiau aGFG slenkstis neaiškus (67). Kita studija šį slenkstį rado ir siūlo diagnozuoti MI, kai troponino konc. didesnė nei 143.6 ng/l pacientams su eGFR <30 mL·min. Vis dėlto šiuo metu nėra tikslių rekomendacijų sutrikusios inkstų funkcijos pacientams (68).

Naujosios Europos kardiologų gairės rekomenduoja vienos valandos algoritmą pacientams, sergantiems krūtinės skausmu (69). Tačiau lieka neaišku, ar šis algoritmas tinkamas ir saugus pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu. Atlikta studija priėjo išvadų, kad gaunant nepadidėjusią ir labai mažą šTn koncentraciją, šiems pacientams lygiai taip pat saugu atmesti miokardo infarktą kaip ir su normalia inkstų funkcija. Tačiau būtent įtraukimas į miokardo infarkto grupę, kai randama padidėjusi šTn koncentracija, šiems pacientams nėra tikslus, ir bendras šio algoritmo efektyvumas yra mažesnis nei likusioje populiacijoje, t.y. pacientai dažniau klaidingai buvo priskiriami kaip turintys

miokardo infarktą, nors iš tiesų patologijos vainikinėse arterijose nebuvo rasta. Atitinkamai kuo blogesnė inkstų funkcija, tuo dažniau pacientams buvo diagnozuojamas MI ar nestabili krūtinės angina, arba jie praleisdavo daugiau laiko priėmimo-skubios pagalbos skyriuje, nes dažnai reikdavo kartoti šTn tyrimą dinamiškoje ar atlikti vizualinius tyrimus. Nepaisant to, tyrimo metu nustatyta, jog sutrikusios inkstų funkcijos pacientai vis dėlto 2 kartus dažniau serga NSTEMI, ir net 5 kartus dažniau 2 tipo MI (70), todėl šių pacientų ištyrimas išlieka iššūkiu.

Padidėjimas ir ūmios cerebravaskulinės būklės. Ūmių cerebravaskulinių būklių, tokių kaip išeminis ir hemoraginis insultas, subarachnoidinė hemoragija, praeinantis smegenų išemijos priepuolis, traukuliai ir trauminis galvos smegenų sukrėtimas, metu galime rasti troponino koncentracijos padidėjimą. Galvos smegenų kraujagyslių infarktas ir MI turi daugelį panašių rizikos veiksnių. Neretai pacientai, atvykę į priėmimo-skubios pagalbos skyrių dėl ūminio insulto, turi padidėjusį troponino kiekį ir pokyčius EKG. Padidėjusi troponino konc. skirtingose studijose svyruoja nuo 7,8 proc. iki 33 proc. (71) Manoma, jog cerebravaskulinis stresas, didesnė katocholaminų koncentracija prisideda prie miokardo pažeidimo, ypač pacientams, sergantiems KŠL.

Studijoje, kuri ištyrė 1692 pacientus, sergančius ūminiu insultu, rado, jog padidėjęs šTn buvo susijęs su KŠL, staziniu ŠN, permanentiniu PV, aktyviu vėžiu ir didesniu NIHSS (The National Institutes of Health Stroke Scale) balu. O padidėjusio šTn pacientai turėjo didesnę mirties riziką (ŠS 1,83, PI: 1,40-2,40) lyginant su pacientais, kurių troponinas nebuvo padidėjęs (72). Metaanalizė parodė, kad pacientai, turintys padidėjusį troponino kiekį kraujyje, turėjo didesnę bendrą bet kurios priežasties mirštamumą (ŠS: 2.53; 95% PI: 1.83–3.50) (73). Priėmimo skyriuje atliktas troponino konc. tyrimas galėtų tarnauti kaip ankstyvas mirties rizikos vertinimo rodiklis šiai grupei pacientų.

Gdyti šiuos pacientus iš tiesų yra iššūkis, būtinas bendradarbiavimas tarp neurologo ir kardiologo. Dauguma ekspertų sutinka dėl aspirino ir statinų skyrimo, tačiau anti-koaguliacinis gydymas ir dvigubas antiagregacinis gydymas vis dar išlieka diskutuotinas (74).

Padidėjimas ir aortos disekacija. Metaanalizės duomenimis, padidėjęs šTn nustatomas vidutiniškai 23-33proc. pacientų esant ūminei krūtinės aortos disekacijai (75). Taigi, esant intensyviai krūtinės skausmui, nepakitusiai elektrokardiogramai ir nepadidėjusiam troponinui – būklę reikėtų diferencijuoti su aortos disekacija.

Troponinų padidėjimas bendroje populiacijoje. Trys dideli epidemiologiniai tyrimai buvo atlikti vertinant šTn padidėjimą bendroje populiacijoje, iš viso ištiriant >17 500 asmenų. Atsitiktinis padidėjusių šTnT paplitimas bendroje

populiacijoje svyravo nuo 25,0% Dallas Heart studijoje (tiriamųjų amžius nuo 30–65 metų), 66,5% ARIC studijoje (amžius 54–74 metai) ir 66,2% Cardiovascular Health studijoje (≥65 metų). ŠTnT vertės buvo didesnės tarp vyresnio amžiaus pacientų, vyrų, juodaodžių ir pacientų, sergančių lėtine inkstų liga. Ūminiam miokardo infarktui diagnozuoti sutartą ribą (>0,014 ng/mL, 99-ąją procentilę) viršijo 2 proc. pacientų kraujo plazmos mėginiai (5,76). Visgi padidėjusi KV rizika, nustatoma remiantis šTn verte, gali kisti. Tiriamoji Cardiovascular Health studija įrodė, kad asmenys, kurie buvo fiziškai aktyvesni, turėjo mažesnę tikimybę išsivystyti padidėjusiai šTn T vertei per 2-3 metų stebėjimo laikotarpį (5).

Troponinų padidėjimas vyresnio amžiaus žmonių populiacijoje. ŠTn I koncentracija > 14 ng/mL yra dažnai nustatoma tarp vyresnių asmenų ir susijusi su aukšta kardiovaskuline rizika bei sutrikusia širdies veikla. Eggers ir kt. aprašė padidėjusių šTn I verčių paplitimą tarp pagyvenusių (amžius ≥70 metų) 1 005 asimptominių asmenų ir šTnI padidėjimo patologinius mechanizmus. Padidėjusios šTnI vertės (>0.01 μg/l) buvo rastos tarp 21,8% tiriamųjų ir buvo susijusios ne tik su tradiciniais KV rizikos faktoriais, bet ir miego arterijų sienelių ateroskleroze, kairiojo skilvelio mase ir sutrikusia kairiojo skilvelio sistoline funkcija (77).

Kadangi šTn padidėjimas nustatomas net 20% pacientų vyresnių nei 70 metų amžiaus, net ir nesant ŪKS iškykla klausimas, ar šTn diagnostinis specifiskumas nustatant ŪKS priėmimo skubiosios pagalbos skyriuje tarp vyresnių asmenų yra pakankamas. Reiter ir kt. atliktame tyrime tarp pacientų be MI padidėjusios šTn vertės, didesnės kaip 99 procentilės, buvo rastos nuo 13 iki 51% tiriamųjų priklausomai nuo pasirinkto šTn nustatymo testo jautrumo. Toks padidėjimas tarp vyresnių asmenų apsunkina MI diagnostiką. Nors diagnostinis jautrumas nustatant MI pagal skirtingo jautrumo šTn testus beveik nesiskyrė tarp vyresnių (AUC: 0.94–0.95) ir jaunesnio amžiaus pacientų (AUC: 0.94–0.96). Šie radiniai išryškina klinikinį specifinių, su skirtingo jautrumo tyrimais susietų algoritmų poreikį diagnozuojant ŪKS vyresniems pacientams esant krūtinės skausmui. Detalus klinikinis ištyrimas būtinas, kad būtų galima atskirti MI nuo daugybės lėtinių ligų, taip pat susijusių su nedidelio laipsnio miokardo pažeidimu, kadangi ritmo sutrikimai, ŠN ir sutrikusi inkstų funkcija yra dažniausiai pasitaikančios ligos vyresniame amžiuje (78).

Troponinų padidėjimas dėl intensyvaus fizinio krūvio.

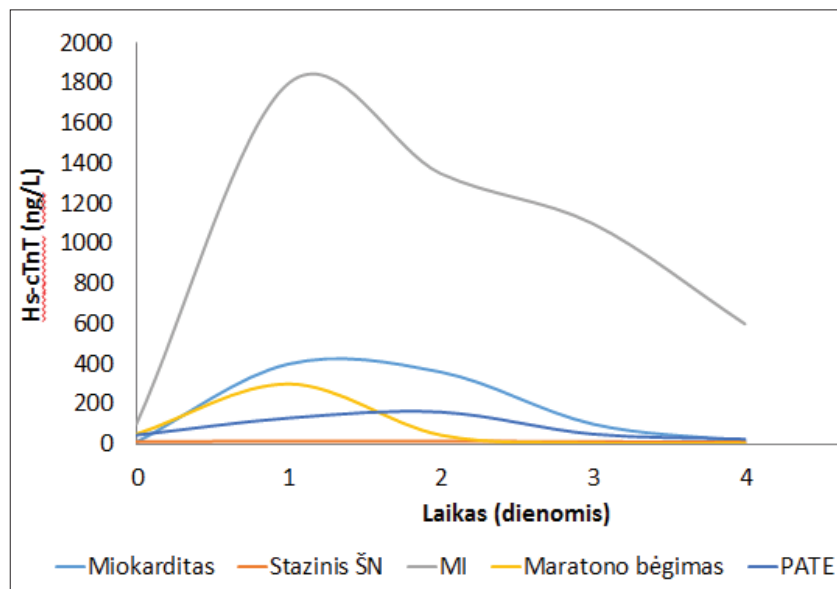
Klinikinės studijos nurodo, kad net 94% atletų, užsiimančių ištvermės sportu, nustatomi padidėję šTn kiekiai kraujo plazmoje. Tačiau šis nustatomas šTn padidėjimas nurodo padidėjusį kardiomiocitų membranos pralaidumą ir ankstyvą troponinų išsiskyrimą į kraujotaką, o ne kliniškai grėsmingą miokardo pažeidimą. Varžybinis sportas, kurio

metu dalyviams reikia palaikyti padidėjusį širdies minutinį tūrį keletą valandų, sukelia miokardo depresiją ir stresą. Padidėja laisvų radikalų, kurie keičia membranos pralaidumą ir sukelia kardiomiocitų pažeidimą ir lemia šTn nuosrūvį iš citozolio (79–81). ŠTn koncentracijos kraujyje po fizinio krūvio varijuoja priklausomai nuo sporto rūšies, skirtingo atletų fizinio pasiruošimo, pratimo trukmės ir kraujo mėginio paėmimo po pratimo pabaigos trukmės. ŠTnT padidėjimas būna žymesnis po bėgimo, negu po triatlono ar važiavimo dviračiu. Didesnis šTn padidėjimas nustatomas po maratono bėgimo nei po ultramaratonų, tai rodo, kad trumpesnės trukmės fizinių pratimų metu dažniau nustatomos didesnės šTn vertės, kadangi trumpesnės trukmės varžybos pasižymi didesniu fiziniu intensyvumu (81) (2 lentelė).

Klaidingai teigiamas troponinų padidėjimas. 1% iš tirtų sveikų savanorių šTn padidėjimas yra įvardijamas kaip klaidingai teigiamas, kadangi tik 99-iems procentams iš sveikų savanorių nustatoma šTn vertė žemiau apatinės nustatymo ribos (99-os procentilės). Klinikinėje praktikoje šTn verčių padidėjimas yra klaidingai teigiamas, kai aterosklerozinė vainikinių arterijų liga yra ekliuduojama po koronarografijos tiek turintiems, tiek neturintiems KŠL simptomų asmenims. ŠTn tyrimo vertė priklauso nuo klinikinės ŪKS tikimybės. Pacientams, kuriems didelė ŪKS tikimybė, normalus troponino kiekis neleidžia atmesti nestabilios plokštelės buvimo (8).

Dažniausios klaidingai teigiamų šTn verčių priežastys yra fibrinas mėgintuvėliuose ar endogeniniai antikūnai. Endogeniniams antikūnams priklauso reumatoidinis faktorius

2 lentelė. Dj-šTnT padidėjimas skirtingų būklių metu.



arba heterofiliniai antikūnai, susidarantys prieš gyvūnų imunoglobulinius. Dažnas kontaktas su gyvūnais, injekcijos su gyvūnų antikūnais, diagnostinės ir gydomosios procedūros, imunoterapija, kraujo tranfuzijos ar vakcinacijos gali sukelti cirkuliuojančių antikūnų susidarymą. Ultracentrifugavimo procedūra, praskiedimo metodas, imunoglobulinius inhiuojantys filtrai, polietilenglikolio precipitacija - padeda išvengti klaidingai teigiamų šTn rezultatų, susijusių su imunine interferencija (82,83). Visgi šiuo metu šTn yra vienintelis širdinės patologijos indikatorius daugybei širdies ligų ar sisteminių ligų su širdies pažeidimu, o klaidingai teigiamas jų padidėjimas yra labai retas.

Išvados

Padidėjusi šTn koncentracija nebūtinai reiškia miokardo infarktą. Naujose Europos kardiologų gairėse siūloma miokardo pažeidimo sąvoka, tačiau itin sunku ją interpretuoti, kai pacientai kreipiasi į priėmimo skyrių dėl ūmiai atsiradusio krūtinės skausmo. Tinkamai surinkta anamnezė ir elektrokardiogramos interpretacija labai svarbi, tačiau urgentinėse situacijose ją sunku tinkamai surinkti, pacientai dėl savo sunkios sąmonės būklės negali jos išsakyti ar vyrauja netipiški simptomai. Žinoma, vieninga elektroninė sveikatos ligos istorija padėtų, jei galėtume palyginti su anksčiau atliktais šTn tyrimais. Kol jos neturime, visose gydymo įstaigose kartojame troponino kiekį po valandos ar trijų, vertiname dinamiką. Svarbu nepamiršti atlikti ir kitus laboratorinius tyrimus, kurie padėtų įvertinti uždegiminį procesą, inkstų funkciją, ir tik turint visą informaciją- interpretuoti troponino koncentracijos tyrimą. Radiologiniai tyrimo metodai, ultragarsiniai tyrimai, kompiuterinė tomografija galėtų palengvinti diagnozės priėmimo ar atmetimo taktiką. Neinvazinis vainikinių arterijų vizualizavimas vis dar nėra plačiai taikomas, bet ateina į klinikinę praktiką urgentinėje diagnostikoje.

Galiausiai kritinės būklės pacientams širdinių troponinų koncentracijos padidėjimas, nesusijęs su ūmiais koronariniiais sindromais ir širdies ligomis, dažniausiai yra neigiamas prognostinis faktorius, susijęs su blogesne baigtimi ir padeda atpažinti didelės rizikos pacientus, kuriems galima laiku taikyti intensyvesnį gydymą ir intervencijas.

Literatūra

1. Richard T Griffey, MD, MPH1, Jesse M. Pines, MD2, Heather L. Farley,

- MD3, Michael P Phelan, MD4, Christopher Beach, MD5, Jeremiah D Schuur, MD, MHA6, and Arjun K. Venkatesh, MD M. Chief Complaint-Based Performance Measures: A New Focus For Acute Care Quality Measurement. *Ann Emerg Med*. 2016;3(10):973-82.
2. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M. et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000; 102:1216-20.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.11.1216>
 3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Russ J Cardiol*. 2019;24(3):107-38.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000617>
 4. J.S L, F W, A K. Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction. *Science* (80-). 1954;120(June):497-9.
<https://doi.org/10.1126/science.120.3117.497>
 5. Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2013;10(11):623-34. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrcardio.2013.129>
<https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.129>
 6. Guttman A, Schull MJ, Vermeulen MJ, Stukel TA. Association between waiting times and short term mortality and hospital admission after departure from emergency department: population based cohort study from Ontario, Canada *BMJ* [Internet]. 2011 Jun 1;342(jun01 1):d2983-d2983. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.d2983>
<https://doi.org/10.1136/bmj.d2983>
 7. Tate JR, Panteghini M. Measurement of cardiac troponins revisited. *Biochim Clin* [Internet]. 2008;32(6):535-46. Available from: <https://www.sibioc.it/bc/2008/6/panteghini.pdf>
 8. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart*. 2006;92(7):987-93.
<https://doi.org/10.1136/hrt.2005.071282>
 9. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Dastidar AG, et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med*. 2017;12(2):147-55.
<https://doi.org/10.1007/s11739-017-1612-1>
 10. Park KC, Gaze DC, Collinson PO, Marber MS. Cardiac troponins: From myocardial infarction to chronic disease. *Cardiovasc Res*. 2017;113(14):1708-18.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvx183>
 11. Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kübler W. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol*. 1989;21(12):1349-53.
[https://doi.org/10.1016/0022-2828\(89\)90680-9](https://doi.org/10.1016/0022-2828(89)90680-9)
 12. Li X, Liu M, Sun R, Zeng Y, Chen S, Zhang P. Protective approaches against myocardial ischemia reperfusion injury. *Exp Ther Med*. 2016;12(6):3823-9.
<https://doi.org/10.3892/etm.2016.3877>
 13. Daubert MA, Jeremias A. Vascular health and risk management do depress the utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag* [Internet]. 2010;6:691-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2941782/pdf/vhrm-6-691.pdf>
<https://doi.org/10.2147/VHRM.S5306>
 14. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA. et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;361(26):2538-47.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805299>
 15. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
 16. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* [Internet]. 2016;37(3):267-315. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehv320>
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
 17. Tricoci P. Consensus or controversy?: Evolution of criteria for myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Clin Chem*. 2017;63(1):82-90.
<https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255208>
 18. Nageh T, Sherwood RA, Harris BM, Thomas MR. Prognostic role of cardiac troponin I after percutaneous coronary intervention in stable coronary disease. *Heart*. 2005;91(9):1181-5.
<https://doi.org/10.1136/hrt.2004.042911>
 19. Moussa ID, Stone GW. Myocardial Infarction After Percutaneous Coronary Intervention and Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Time for a Unifying Common Definition. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2017;10(15):1508-10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2017.06.048>
<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.06.048>
 20. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx210>
 21. Lauer B, Niederau C, Kühl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(5):1354-9.
[https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00317-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00317-3)
 22. Subiksha PS. Myocarditis Pathology. *Int J Pharm Sci Invent*. 2014;3(1):1-4.

23. Kilinc G, Dogan OT, Berk S, Epozturk K, Ozsahin SL, Akkurt I. Significance of serum cardiac troponin I levels in pulmonary embolism. *J Thorac Dis.* 2012;4(6):588-93.
24. Kanjwal K, Imran N, Grubb B, Kanjwal Y. Troponin elevation in patients with various tachycardias and normal epicardial coronaries. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2008;8(3):172-4.
25. Mehdi Sayadnik M. Predictors of High- Sensitivity Cardiac Troponin T Elevation in patients with acute paroxysmal supraventricular tachycardia and ischemic heart disease. *Clin Investig (Lond).* 2017;44(5):Tex Heart Inst J 2017;44(5):306-11. <https://doi.org/10.14503/THIJ-15-5338>
26. Chow G V, Hirsch GA, Spragg DD, Cai JX, Cheng A, Ziegelstein RC, et al. Prognostic significance of cardiac troponin I levels in hospitalized patients presenting with supraventricular tachycardia. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(3):141-8. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181dddb3b>
27. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Alexander JH, Atar D, et al. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(1):52-61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.093>
28. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of Amer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6):776-803. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.025>
29. De Boer RA, Daniels LB, Maisel AS, Januzzi JL. State of the Art: Newer biomarkers in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015;17(6):559-69. <https://doi.org/10.1002/ejhf.273>
30. Gillentine MA, Berry LN, Goin-Kochel RP, Ali MA, Ge J, Guffey D, Rosenfeld JA, Hannig V, Bader P, Proud M, Shinawi M, Graham I BH, Lin A, Lalani SR, Reynolds J, Chen M, Grebe T, Minard CG, Stankiewicz P, Beaudet AL and Schaaf C. High-Sensitivity Troponin I and Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Predict Heart Failure and Mortality in the General Population. *J Autism Dev Disord.* 2017;47(3):549-62. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2961-8>
31. Diez M, Talavera ML, Conde DG, Campos R, Acosta A, Trivi MS. High-sensitivity troponin is associated with high risk clinical profile and outcome in acute heart failure. *Cardiol J.* 2016;23(1):78-83. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2015.0058>
32. The prognostic value of highly sensitive cardiac troponin assays for adverse events in men and women with stable heart failure and a preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail [Internet].* 2017;19(12):1638-47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28849609> <https://doi.org/10.1002/ejhf.911>
33. Juknevičius V, Jelena Celutkienė. Ar padidėjusi širdies troponinų koncentracija visada reiškia ūminį miokardo infarktą? Lietuvos gydytojų žurnalas, 2015;(5):12-4.
34. Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, De Lemos JA, Røsjø H, Benth JS, 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.12.026>
35. Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire DK, et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation.* 2006;113(16):1958-65. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.609974>
36. Koenig W, Breitling LP, Hahmann H, Wüsten B, Brenner H, Rothenbacher D. 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 Chem.* 2012;58(8):1215-24. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.183319>
37. Tahhan AS, Sandesara P, Hayek SS, Hammadah M, Alkholder A, Kelli HM, et al. High-sensitivity troponin I levels and coronary artery disease severity, progression, and long-term outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(5):1-12. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007914>
38. El-Menyar A, Al Thani H, Zarour A, Latifi R. Understanding traumatic blunt cardiac injury. *Ann Card Anaesth.* 2012;15(4):287. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.101875>
39. Contusion M, Droc G. Circulating Cardiac Troponin T in. 2014;427-33.
40. Babuin L, Jaffe AS. The biology of troponin. 2005;173(10):1191-202. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1277047/pdf/20051108s00018p1191.pdf> <https://doi.org/10.1503/cmaj/051291>
41. Marcolini EG, Keegan J. Blunt Cardiac Injury. *Emerg Med Clin North Am.* 2015;33(3):519-27. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2015.04.003>
42. Sheppard MN. Cardiomyopathies and Heart Failure Takotsubo Syndrome - Stress-induced Heart Failure Syndrome Cardiomyopathies and Heart Failure. *Eur Cardiol Rev.* 2015;83-8. <https://doi.org/10.15420/ocr.2015.10.2.83>
43. Ramaraj R, Sorrell VL, Movahed MR. Levels of troponin release can aid in the early exclusion of stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *Exp Clin Cardiol.* 2009;14(1):6-8.
44. Fikrlé M, Paleček T, Kuchynka P, Nemeciek E, Bauerová L, Straub J, et al. Cardiac amyloidosis: A comprehensive review. *Cor Vasa.* 2013;55(1):60-75. <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2012.11.018>

45. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(12):1323-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.053>
46. M.-H. L., S.-P. L., Y.-J. K., D.-W. S. Incidence, diagnosis and prognosis of cardiac amyloidosis. *Korean Circ J [Internet]*. 2013;43(11):752-60. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L372018232%5Cnhttp://dx.doi.org/10.4070/kcj.2013.43.11.752%5Cnhttp://wx7cf7zp2h.search.serialssolutions.com?sid=EMBASE&issn=17385520&id=doi:10.4070%2Fkcj.2013.43.11.752&atitle=Incide>
47. Lund M, French JK, Johnson RN, Williams BF, White HD. Serum troponins T and I after elective cardioversion. *Eur Heart J*. 2000;21(3):245-53. <https://doi.org/10.1053/euhj.1999.1745>
48. Schmidt AS, Lauridsen KG, Adelborg K, Torp P, Bach LF, Jepsen SM. et al. Cardioversion efficacy using pulsed biphasic or biphasic truncated exponential waveforms: a randomized clinical trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3). <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004853>
49. Iakobishvili Z, Weissler A, Buturlin K, Goldenberg G, Strassberg B, Tur R, et al. High sensitivity cardiac troponin t levels after elective cardioversion for atrial fibrillation/flutter. *Isr Med Assoc J*. 2015;17(10):607-11.
50. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J [Internet]*. 2011;32(4):404-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21169615> <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq456>
51. Wendy Lim, MD, MSc(Epid); Ismael Qushmaq, MD; P. J. Devereaux, MD P, Diane Heels-Ansdell, MSc; Franc,ois Lauzier, MD; Afisi S. Ismaila Ms, Mark A. Crowther, MD, MSc(Epid); Deborah J. Cook, MD Ms. Elevated Cardiac Troponin Measurements in Critically Ill Patients. *Arch Intern Med*. 2014;166:2446-54. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.22.2446>
52. Vallabhajosyula S, Sakhuja A, Geske JB, Kumar M, Poterucha JT, Kashyap R, et al. Role of admission troponin-T and serial troponin-T testing in predicting outcomes in severe sepsis and septic shock. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(9):1-10. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005930>
53. Vasile VC, Chai HS, Abdeldayem D, Afessa B, Jaffe AS. Elevated cardiac troponin T levels in critically ill patients with sepsis. *Am J Med [Internet]*. 2013;126(12):1114-21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.06.029> <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.06.029>
54. Sheyin O, Davies O, Duan W, Perez X. The prognostic significance of troponin elevation in patients with sepsis: A meta-analysis. *Hear Lung J Acute Crit Care [Internet]*. 2015;44(1):75-81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrtlng.2014.10.002> <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2014.10.002>
55. Landesberg G, Jaffe AS, Gilon D, Levin PD, Goodman S, Abu-Baih A, et al. Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: the role of left ventricular diastolic dysfunction and right ventricular dilatation. *Crit Care Med* 2014;42(4):790-800. <https://doi.org/10.1097/CCM.000000000000107>
56. Odum EP, Young EE. Elevated cardiac troponin I, creatine kinase and myoglobin and their relationship with cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]*. 2018;12(2):141-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.12.001> <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.12.001>
57. Selvin E, Lazo M, Chen Y, Shen L, Sharrett AR, Ballantyne CM. Diabetes, pre diabetes and incidence of subclinical myocardial damage. *Circulation* 2015;130(16):1374-82. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010815>
58. Segre CAW, Hueb W, Garcia RMR, Rezende PC, Favarato D, Strunz CMC, et al. Troponin in diabetic patients with and without chronic coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord [Internet]*. 2015;15(1):14-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-015-0051-z> <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0051-z>
59. Faigle R, Marsh EB, Llinas RH, Urrutia VC, Gottesman RF. Troponin elevation predicts critical care needs and in-hospital mortality after thrombolysis in white but not black stroke patients. *Journal of Critical Care [Internet]*. 2016 Apr;32(24):3-8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944115005638> <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.11.012>
60. Gidding SS, Bacha F, Bjornstad P, Levitt Katz LE, Levitsky LL, Lynch J. et al. Cardiac biomarkers in youth with type 2 diabetes mellitus: results from the TODAY Study. *Journal of Pediatrics [Internet]*. 2018 Jan;192(24):86-92.e5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347617311733>
61. Buchan A, Bennett R, Coad A, Barnes S, Russell R, Manuel AR. The role of cardiac biomarkers for predicting left ventricular dysfunction and cardiovascular mortality in acute exacerbations of COPD. *Open Hear*. 2015;2(1):e000052. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2014-000052>
62. Kelly AM, Klim S. Is elevated troponin associated with in-hospital mortality in emergency department patients admitted with chronic obstructive pulmonary disease? *Eur J Emerg Med*. 2013;20(1):54-7. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0b013e32834fe934>
63. Pavliša G, Labor M, Purić H, Hećimović A, Jakopović M, Samaržija M. Anemia, hypoalbuminemia, and elevated troponin levels as risk factors for respiratory failure in patients with severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring invasive mechanical ventilation. *Croat Med J*. 2018;58(6):395-405. <https://doi.org/10.3325/cmj.2017.58.395>
64. Gonçalves A, Solomon SD, Nadruz W, Shah AM, Cheng S,

- Querejeta Roca G, et al. Influence of cigarette smoking on cardiac biomarkers: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):629-37. <https://doi.org/10.1002/ehf.511>
65. Rivara MB, Bajwa EK, Januzzi JL, Gong MN, Thompson BT, Christiani DC. Prognostic significance of elevated cardiac troponin T levels in acute respiratory distress syndrome patients. *PLoS One*. 2012;7(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040515>
66. Vasile VC, Chai HS, Khambatta S, Afessa B, Jaffe AS. Significance of elevated cardiac troponin T levels in critically ill patients with acute respiratory disease. *Am J Med [Internet]*. 2010;123(11):1049-58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.06.021> <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.06.021>
67. Chung JZY, Jones GRD. Effect of renal function on serum cardiac troponin T - Population and individual effects. *Clin Biochem [Internet]*. 2015;48(12):807-10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.05.004> <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.05.004>
68. Huang H, Zhu S, Wang W, Yi H, Du X, Nie X, et al. Diagnosis of acute myocardial infarction in patients with renal insufficiency using high-sensitivity troponin T. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(5):723-30. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0715>
69. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Mueller C. Update on high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction. *Eur Hear Journal* 2018; 20(September):G2-10. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suy020>
70. Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Puelacher C, et al. 0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients with Renal Dysfunction. *Circulation*. 2018;137(5):436-51. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028901>
71. Ahn SH, Kim YH, Shin CH, Lee JS, Kim BJ, Kim YJ, et al. Cardiac vulnerability to cerebrogenic stress as a possible cause of troponin elevation in stroke. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(10). <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004135>
72. Ahn S-H, Lee J-S, Kim Y-H, Kim B-J, Kim Y-J, Kang D-W, et al. Prognostic Significance of Troponin Elevation for Long-Term Mortality after Ischemic Stroke. *J Stroke*. 2017;19(3):312-22. <https://doi.org/10.5853/jos.2016.01942>
73. Yu B, Yang P, Xu X, Shao L. C-reactive protein for predicting all cause mortality in patients with acute ischemic stroke: a metaanalysis. *Biosci Rep*. 2019;39(2):BSR20181135. <https://doi.org/10.1042/BSR20181135>
74. Dous G V., Grigos AC, Grodman R. Elevated troponin in patients with acute stroke - Is it a true heart attack? *Egypt Hear J [Internet]*. 2017;69(3):165-70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2017.01.005> <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2017.01.005>
75. Vrsalovic M. Prognostic effect of cardiac troponin elevation in acute aortic dissection: a metaanalysis. *Int J Cardiol [Internet]*. 2016;214:277-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.230> <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.230>
76. Van Der Linden N, Klinkenberg LJJ, Bekers O, Van Loon LJC, Van Dieijen-Visser MP, Zeegers MP, et al. Prognostic value of basal high-sensitive cardiac troponin levels on mortality in the general population. *Med (United States)*. 2016;95(52). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005703>
77. Eggers KM, Lind L, Ahlström H, Bjerner T, Ebeling Barbier C, Larsson A, et al. Prevalence and pathophysiological mechanisms of elevated cardiac troponin I levels in a population-based sample of elderly subjects. *Eur Heart J*. 2008;29(18):2252-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn327>
78. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Haaf P, Peter F, Meissner J, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1379-89. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr033>
79. Pron O. Short review cardiac troponins and physical exercise. It's time to make a point. *Biochemia Medica*. 2011;21(1):55-62. <https://doi.org/10.11613/BM.2011.012>
80. Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Frankenstein L, Mereles D, Amr A, Buss S, et al. Biomarker changes after strenuous exercise can mimic pulmonary embolism and cardiac injury - A metaanalysis of 45 studies. *Clin Chem*. 2015;61(10):1246-55. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.240796>
81. Shave R, Baggish A, George K, Wood M, Scharhag J, Whyte G, et al. Exercise-induced cardiac troponin elevation: Evidence, mechanisms, and implications. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2010;56(3):169-76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.037> <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.037>
82. Apple FS, Morrow DA. Cardiac Troponin in Conditions Other Than Acute Coronary Syndromes. *Cardiovasc Biomarkers*. 2010;139-59. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-051-5_10
83. Zaidi A, Cowell R. False positive cardiac troponin elevation due to heterophile antibodies: more common than we recognise? *Case Reports*. 2010;2010(jul15 3):bcr1120092477-bcr1120092477. <https://doi.org/10.1136/bcr.11.2009.2477>

MODERN APPROACH TO INCREASED HIGH-SENSITIVITY TROPONIN CONCENTRATION
R.Ruseckaitė, L.Matuliuskaitė, V.Juknevičius, P.Šerpytis

Keywords: cardiac troponin, acute coronary syndrome, elevated troponin, differential diagnosis

Summary

Background. Chest pain is one of the most common complaints in the emergency department. But only 10% of these patients are

eventually diagnosed with acute myocardial infarction (1). The rest are diagnosed with non-cardiological diseases such as musculoskeletal disorders, gastroesophageal, pulmonary or psychiatric diseases. Bio-markers significantly altered the diagnosis of acute coronary syndromes (ACS). Myoglobin, creatin kinase and creatin kinase-MB have been widely used in the past, but these markers are found too late in the onset of myocardial necrosis and due to lack of specificity the gold standard in the diagnostics of ACS is currently a troponin test in dynamics, combined with clinical and instrumental findings (3). However, although the high-sensitivity troponin test has accelerated the diagnosis of ACS, non-specific troponin increases in co-morbidity with other diseases may lead to erroneous diagnosis and treatment.

Objective. The purpose of this literature review is to examine the latest articles that include differential causes of elevated troponin concentration and possible mechanisms.

Methods. Systematic analysis based on academic articles found in the following databases: PubMed, BioMedCentral, Cochrane Library, Science Direct, Embase. The following keywords were used: “acute coronary syndromes”, “cardiac troponins”, “troponins without acute coronary syndromes”, “differential diagnosis”. A review and analysis of 83 publications were performed.

Results and conclusion. 1. Increased cardiac troponin concen-

tration does not necessarily mean myocardial infarction. Although the European Society of Cardiology guidelines proposed the concept of myocardial injury, it is extremely difficult to interpret troponin elevation when patients with acute chest pain enter the emergency department. 2. Properly collected medical history is very important, but in urgent situations it is difficult to collect it properly, because patients are not able to express their condition due to severe diseases, or non-specific complaints prevail, so it is important to carry out other laboratory and instrumental tests, to evaluate the inflammatory process, kidney function, and only with all the available information interpret the troponin concentration test. 3. In critically ill patients, increased cardiac troponin levels are usually a negative prognostic factor associated with a worse outcome, and helps to identify high-risk patients who are eligible for appropriate treatment and early intervention.

Correspondence to: r.ruseckaite@yahoo.com

Gauta 2019-06-06