КЛИНИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ И ПРОГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА СЪРДЕЧНИТЕ ТРОПОНИНИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНИ БЪБРЕЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Р. Койчева[1], Е. Паскалев[2], М. Пенев[3] и В. Цонева[4]

[1]Отделение по нефрология, УМБАЛ "Проф. д-р Стоян Киркович" – Стара Загора
[2]Клиника по нефрология и трансплантация, УМБАЛ „Александровска" – София
[3]Клиника по кардиология, УМБАЛ "Проф. д-р Стоян Киркович" – Стара Загора
[4]Клинична лаборатория, УМБАЛ "Проф. д-р Стоян Киркович" – Стара Загора

CLINICAL APPLICATION AND PROGNOSTIC VALUE OF CARDIAC TROPONINS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASES

R. Koycheva[1], E. Paskalev[2], M. Penev[3] and V. Tsoneva[4]

[1]Department of Nephrology , University Hospital "Prof. Dr. Stoyan Kirkovich" – Stara Zagora
[2]Clinic of Nephrology and Transplantation, University Hospital " Aleksandrovska" – Sofia
[3]Clinic of Cardiology , University Hospital "Prof. Dr. Stoyan Kirkovich" – Stara Zagora
[4]Clinical Laboratory, University Hospital "Prof. Dr. Stoyan Kirkovich" – Stara Zagora

Резюме:

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са най-честата причина за заболяемост и смъртност при пациентите с хронични бъбречни заболявания (ХБЗ). Въпреки че точните патофизиологични механизми не са напълно известни, може да се каже, че ССЗ и ХБЗ са взаимно обусловени, засилват прогресията си и преминават едно в друго. Сърдечно-съдовата рискова стратификация позволява ранно идентифициране на пациентите с висок риск, оптимизиране на лечението и подобряване на прогнозата им. Сърдечните тропонини са много чувствителен и специфичен маркер за увреждане на миокарда и този тест е "златен" стандарт за неинвазивна диагноза на острия миокарден инфаркт в общата популация. Настоящият обзор прави преглед на диагностичните възможности, клиничното приложение и прогностичната роля на сърдечни тропонини при болните с ХБЗ.

Ключови думи: хронични бъбречни заболявания, сърдечно-съдов риск, сърдечни тропонини

Адрес за кореспонденция: *Д-р Р. Койчева, Отделение по нефрология, УМБАЛ "Проф. Д-р Стоян Киркович", ул. „Ген. Столетов" № 2, 6000 Стара Загора, e-mail: koychevar@abv.bg*

Summary:

Cardiovascular diseases (CVD) are the most common cause of morbidity and mortality in patients with chronic kidney disease (CKD). Although the exact pathophysiological mechanisms are not fully understood, it can be said that there is a considerable overlap between CVD and CKD, as they are mutually conditioned, progressively aggravating each other. Cardiovascular risk stratification may allow early identification of patients at high risk, optimize treatment plans and improve patient prognosis. Cardiac troponins are a highly sensitive and specific marker of myocardial injury, and this test is the "gold" standard for non-invasive diagnosis of acute myocardial infarction in the general population. This overview provides a review of the diagnostic possibilities, clinical application and prognostic role of cardiac troponins in patients with CKD.

Key words: chronic kidney disease, cardiovascular risk, cardiac troponins

Address for correspondence: *R. Koycheva, M. D., Department of Nephrology , University Hospital "Prof. Dr. Stoyan Kirkovich", 2, Gen. Stoletov St., Bg – 6000 Stara Zagora, e-mail: koychevar@abv.bg*

ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са най-честата причина за заболяеемост и смъртност при пациентите с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). Въпреки че точните патофизиологични механизми не са напълно известни, може да се каже, че ССЗ и ХБЗ са взаимно обусловени и засилват прогресията си. Сърдечно-съдовата рискова стратификация позволява ранно идентифициране на пациентите с висок риск,

оптимизиране на лечението и подобряване на прогнозата им. Сърдечните тропонини са много чувствителен и специфичен маркер за увреждане на миокарда и този тест е "златен" стандарт за неинвазивна диагноза на острия миокарден инфаркт в общата популация.

Целта на настоящия обзор е да се направи преглед на диагностичните възможности, клиничното приложение и прогностичната роля на сърдечните тропонини при болните с ХБЗ.

Тропонин, ХБЗ и ССЗ

Сърдечно-съдовите заболявания са водеща причина за смърт при пациентите в стадий 5 и 5D на ХБЗ (с ГФ<15 ml/min/1.73 m^2 и провеждащи диализа), като причиняват около 50% от общата смъртност. В проучването Hemo [11] близо 40% от 1846 пациенти, са имали анамнеза и клинични данни за исхемична болест на сърцето (ИБС) в началото на диализното лечение. 43% от всички сърдечни причини за хоспитализация за 2,8-годишен период на проследяване се дължат на остър коронарен синдром (ОКС). ИБС при тях достига честота до 73%, като се изявява атипично или с тиха исхемия. Широкото разпространение на ССЗ се дължи главно на големия брой и високата честота на сърдечно-съдови рискови фактори при тези пациенти [28]. Към специфичните за ХБЗ рискови фактори спадат повишената активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, промененият калциево-фосфорен метаболизъм, повишената симпатикусова активност, дислипидемията, тромбогенните нарушения, повишеният оксидативен стрес и хиперхомоцистеинемията [49, 50]. При пациенти, лекувани с диализа, хемодинамичното претоварване, анемията, хроничното възпаление, хиперкатаболното състояние и ендотелната дисфункция могат допълнително да влошават състоянието. От клинична гледна точка рисковите фактори могат да бъдат идентифицирани и контролирани чрез измерване на биомаркери. Изследването им допълва клиничните и инструменталните методики и повишава възможността за ранно диференциране на болните с ХБЗ и висок кардиоваскуларен риск. За да е клинично значим, биомаркерът трябва да е с висока диагностична и аналитична надеждност и да е достъпен за интерпретация от клиницистите.

Тропониновият комплекс регулира калций-свързаното взаимодействие между контрактилните протеини миозин и актин в скелетните и сърдечните саркомери. Състои се от три отделни субединици. Тропонин С (TnC) е протеин с молекулна маса 18 kDa, който свързва Са йони и регулира активирането на актиновите филаменти. Тропонин Т (Tn T) има молекулна маса 37 kDa, свързва целия тропонинов комплекс към тропомиозина от тънките филаменти. Тропонин I (Tn I) е с молекулна маса 23 kDa, свързва се към актина, намалява афинитета на TnC към калция и инхибира актин-миозиновото взаимодействие [38, 40]. Сърдечните изоформи на тропонин Т (cTnT) и тропонин I (cTnI) се откриват само в миокарда. По-голямата част от тях са структурни, свързани с миофиламентите протеини, а минимално количество, приблизително 7% от cTnT и 3,5% от cTnI е в свободна форма в цитозола на миоцитите [24]. След началото на миокардното увреждане cTn бързо преминават в периферната кръв, за два до четири часа, като първоначално се отчита цитоплазменият компонент. Следва по-продължително освобождаване на нови количества от увредените миофиламенти, с пик след около 18-24 часа и остават увеличени за 10-14 дни [32].

Методи на изследване

Сърдечните тропонини I и Т са структурно различни от скелетните изоформи и могат да се изследват чрез високоафинитетни моноклонални антитела, специфични за всеки от тях. Тъй като аминокиселинната последователност на сърдечния и скелетния (TnC) е идентична, установяването му не е информативно, поради което не се определя в клиничната практика [5]. Нормално нито cTnI, нито cTnT се откриват в кръвообращението. Разработените до момента аналитични методи за изследване на cTnI са над 18, които не са еднакво стандартизирани и водят до съществени разлики за горногранични-те стойности, в зависимост от използваните калибратори [42]. Анализът на cTnT се разработва от много по-малко производители и тези недостатъци са избегнати. Първата генерация методи за изследване на cTnT използва говежди cTnT като референтен материал, като показва и неспецифично свързване към човешки скелетно-мускулен Tn, но този проблем е преодолян чрез усъвършенстване на откриващото антитяло при втора генерация анализи и чрез използването на рекомбинантен човешки cTnT за стандартизация при трета генерация [35]. Четвъртата генерация cTnT анализ използва антиген-свързващия фрагмент (FAB) на две cTnT-специфични миши моноклонални антитела в „сандвич" формат. Определянето на cTnT се основава на електрохемилуминисцентен имунологичен метод. Най-новият високочувствителен тест за cTnT (hs-cTnT) е модификация на четвърто поколение, като е променено само откриващото антитяло чрез генно реинженерство.

Така още повече намалява възможността за повлияване на резултатите от хетерофилни антитела. hs-cTnT тестът е най-чувствителният тест, с най-нисък праг на откриване, като регистрира и минимално повишение, показващо сърдечно увреждане. cTnT и cTnI са кардиоспецифични и са биомаркер на избор при диагностицирането на остра миокардна некроза [2, 10].

Повишение на cTn при ХБЗ

Нивата на cTn често са повишени при пациенти в различни стадии на ХБЗ при липса на ОКС [1, 12, 15]. По-често това се отнася за cTnT в сравнение с cTnI при асимптомни болни в стадий 5 и 5D на ХБЗ. При сравнение на стойностите на 99-ия персентил при здрави, се установява висок cTnT в 30 до 85%, докато cTnI е повишен в 5 до 18% [6]. При пациентите в предиализен стадий на ХБЗ се регистрира повишение на cTnT в 43%, а на cTnI в 18%. Повишението на серумните нива и на двете тропонинови субединици се увеличава с напредване на ХБЗ. Процентът пациенти с повишени стойности на cTnT варира значително според използвания вид на анализ и препоръчваната горна граница за 99-ия персентил при здрави. При използването на най-новите високочувствителни методи на изследване повишение на cTnT се регистрира по-често. 94% от пациентите в стадий 5 и 5D имат повишен cTnT с този вид анализ [21]. При болните в 5D стадий, се препоръчва отчитането на cTn да се извършва точно преди диализа, защото самата процедура може да повлияе на нивата им. cTnI може да спадне с до 86%, докато това на cTnT да се увеличи сигнификантно след диализа [45].

Поради по-рядкото установяване на повишени стойности на cTnI и по-малката му експресия в скелетната мускулатура [31] има предположения, че той е по-специфичен по отношение на диагностиката и прогнозата на миокардното увреждане при тези пациенти [8, 30]. Съществуват някои възможни обяснения за различното ниво на двата тропонина. Първо, има разлика в клетъчната концентрация, като цитозолната несвързана фракция на cTnI е наполовина от тази на cTnT (приблизително 3,5% срещу 7%). На второ място, молекулата на cTnI има положително заредени участъци от cTnT и е с по-висок афинитет към отрицателно заредената диализна мембрана [47]. Трето, cTnI се освобождава само в комплекс с cTnC, така че епитопите, необходими за свързване с антитялото при имунологичния анализ, може да бъдат покрити [23]. Накрая, протеинът cTnI е по-нестабилен от cTnT и по време на диализната процедура може да претърпи биохимични промени – фосфорилиране, фрагментация и окисление, водещи до конформационни промени в антигенната му структура [47]. За вярно сравнение и клинична преценка се препоръчва стойностите им да се изследват преди диализа.

Механизми за повишение на cTn при пациенти с ХБЗ

До момента все още няма уточнени патофизиологични механизми, обуславящи високите концентрации на cTnT при бъбречните заболявания. Една от първите хипотези предполага, че повишеният cTnT е резултат от експресията на изоформата му в увредените и регенерирали скелетни миоцити при пациенти в стадий 5 на ХБЗ и уремийна миопатия [18]. Антителата от първо поколение cTnT анализ дават високи фалшивоположителни резултати. По-специфичните антитела от втората и трета генерация обаче не откриват сърдечни изоформи на TnT в материал от скелетна мускулатура при тези пациенти [39]. От друга страна, хипотезата не може да обясни високите cTnI нива, тъй като подобна скелетно-мускулна изоформа на cTnI не е идентифицирана. Предполага се и връзката между бъбречната функция и cTn [1, 44], но е малко вероятно повишението на cTnT при пациенти в стадий 5 и 5D на ХБЗ да е резултат на намален бъбречен клирънс. Често cTnT и cTnI образуват комплекси с други протеини, като общото им молекулно тегло е подобно на това на албумина и не се очистват от бъбреците. От друга страна, полуживотът и клирънсът на cTnI след ОМИ не се различават при пациенти с нормална бъбречна функция и при тези с ХБЗ в стадий 5 и 5D [15]. След бъбречна трансплантация бъбречната функция се подобрява, но не се променят нивата на повишените cTn [19]. Има нови доказателства, че увеличението на cTnT при асимптомни пациенти с ХБЗ в стадий 5 и 5D се дължи на субклинична некроза или увреждане на миокарда. В проучване на Ooi [37] увеличените нива на cTnT нива са неизменно свързани с анамнеза за преживян стар или пресен миокарден инфаркт, с начеваща некроза или микроинфаркт. deFilippi [13] установява, че степента на увеличение на cTnT корелира със степента и тежестта на ангиографската коронарна находка при пациенти в стадий 5D. В допълнение, Fahie-Wilson [16] отчита, че циркулиращият cTnT, открит при тази група пациенти е предимно в свободна интактна форма, така както е при болните с ОКС. Това дава допълнителни доказателства, че в тези случаи cTnT наистина е маркер за сърдечна патология. Установена е и връзката между повишения cTnT и левокамерната хипер-

трофия при пациенти на хемодиализа и перитонеална диализа [20, 41]. В проучването на Mallamaci [29] cTnT корелира по-силно с ЛК маса, отколкото със сърдечната исхемия. При уремична кардиомиопатия, нарастването на миокардната капилярна мрежа изостава спрямо кардиомиоцитната хипертрофия [3]. Това несъответствие намалява исхемичния толеранс на сърцето [4] и води до субклинична исхемия в миокарда с увеличено отделяне на cTn през клетъчната мембрана на кардиомиоцитите. Освен това повишеният механичен стрес променя пропускливостта на клетъчните мембрани [25] и предразполага към изтичане на тропонини. Отделянето на този протеин от хипертрофичните кардиомиоцити може да означава наличие на микроваскуларна болест на сърцето, проявяваща се при уремия. При сърдечна недостатъчност (СН) настъпва смърт на миокардните клетки. Пациентите със СН, без ОКС също имат повишени стойности на cTnT и cTnI, като те корелират с тежестта и прогнозата на СН [14]. Повишението на cTnT в каквато и да е степен, означава наличие на миокардно увреждане. Колкото по-високи са стойностите на cTnT, толкова по-тежка е миокардната патология и е по-висок рискът от сърдечно-съдови инциденти [44].

Прогностично значение на повишените cTn при пациенти с ХБЗ и ОКС

Първоначалните проучвания предполагат, че прогностичната стойност на cTn е ограничена при намалена гломерулна филтрация [43]. Проучването GUSTO IV, включващо 7033 пациенти с вероятен ОКС, показва по-лоша прогноза при тези с нисък креатининов клирънс (< 58 ml/min) и повишени нива на cTnT [9]. Данните съвпадат с Канадско проспективно многоцентрово проучване, обхващащо 3531 пациенти с ОКС. При креатининов клирънс < 54 ml/min, абнормните cTn нива са свързани с по-висока едногодишна смъртност [48]**.** Резултатите предполагат, че изследването на cTn остава полезен маркер за прогнозата при ОКС, дори и при наличие на бъбречно увреждане. При ОКС и двата тропонина са свързани с повишена смъртност независимо от наличието на ХБЗ.

Прогностично значение на повишените cTn при асимптомни болни с ХБЗ

Има солидни доказателства, че cTnT е силен и независим прогностичен маркер за сърдечно-съдова и обща смъртност при пациентите в напреднал стадий на ХБЗ [12, 15, 37]. В най-голямото проучване със 773 пациенти в стадий 5 и 5D на ХБЗ повишението на cTnT над 99-ия персентил е свързано с повишен риск от смърт след проследяване за 1, 2 и 3 год. Общата смъртност е най-малко два до пет пъти по-висока при болните с повишен cTnT в сравнение с тези с неоткриваемо ниво. Установен е и тропонин-свързаният релативен риск за летален изход – за cTnT той е 3,9, а за cTnI – 2,1 [7]. В изследването на Morton се регистрира 100% специфичност за cTnI и 94,6% за СК-МВ при асимптомни пациенти на хрониохемодиализа (стадий 5HD на ХБЗ), без мускулна травма [33]. Willging проследява 20 пациенти, провеждащи продължителна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD, стадий 5 PD на ХБЗ) и 42 пациенти на хрониохемодиализа без ОКС и без мускулни травми. Специфичността за cTnI е 100% и при двете групи, cTnT е със специфичност 95% при болните, провеждащи CAPD, и 75% при тези на хрониохемодиализа [46]. Frankel изследва 96 болни с ХБЗ без ОКС [17]. cTnT е повишен при 71% от болните в стадий 5HD, при 57% от болните в стадий 5PD и при 30% от болните в предиализен стадий на ХБЗ. Needham и сътр. провеждат метаанализ на 39 проучвания върху 349 пациенти с ХБЗ и 3899 пациенти на хемодиализа без данни за ОКС [36]. Установява се специфичност на cTnI 97% при болните в стадий 1-4 на ХБЗ и 96% при болните в стадий 5HD; за cTnT съответно е 85% и 71%. Метаанализ на Khan и сътр. [27], които обобщават данни от 28 проучвания (3931 пациенти), заключава, че cTnT е много полезен за стратификация на риска при пациентите в стадий 5 и 5D на ХБЗ, като повишеният cTnT над 0.1 μg/l идентифицира подгрупа от асимптомни пациенти с повишен риск от сърдечно-съдова смърт. Клиничното тълкуване на повишените cTnI нива остава неопределено, до голяма степен поради липса на стандартизация на анализите. Част от изследванията предполагат прогностична стойност на cTnI за смъртност при пациенти с ХБЗ независимо от вида на анализа [6, 7], други посочват само ограничено приложение на cTnI [26]. Прогностичната стойност на cTnT по отношение на сърдечна и обща смъртност е независима от възпаление, остатъчна бъбречна функция, ЛК хипертрофия и дисфункция, което определя ролята му при ранно идентифициране на високорискови пациенти в стадий 5 и 5D на ХБЗ. Използването на cTnT като прогностичен биомаркер за стратификация на риска от смърт в крайния стадий на ХБЗ е заложено в препоръките на Американската Food and Drug Administration и на National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative [22].

Приложение на сърдечните тропонини при пациенти с ХБЗ

Важен клиничен въпрос е как да се разграничи повишението на cTn в резултат на ОКС от това при хронично миокардно увреждане. Един подход би бил приложение на по-висок праг на граничните стойности за диагностициране на ОКС при болните с ХБЗ. Пациентите в стадий 5D на ХБЗ имат стойности на cTnT в широки граници и стойности над този нов, по-висок праг също не могат да са показателни за остра исхемия, ако са имали високи базови нива. Още повече, при изявена гръдна болка отпреди повече от 12 часа, може вече да са достигнати пиковите нива на TnT и да не се прояви последващо повишение в динамика. Подходящо е да се изследват изходните стойности, в началото на хемодиализното лечение. Това позволява не само прогнозиране, но и оценка на промените във времето. За пациентите с клинично изявен ОКС интерпретацията на cTn не трябва да се влияе от наличието на бъбречно увреждане. Липсата на клинично изявен остър процес, за който е известно, че причинява повишение на cTn, би била по-показателна за хронични промени. В последните насоки на Националната академия по Клинична биохимия и лабораторна медицина в САЩ измерването на cTn се препоръчва за диагностициране на остър коронарен синдром при пациенти в стадий 5 и 5D на ХБЗ (ниво на доказателственост А). За пациенти в този стадий с данни за вероятен ОКС динамичната промяна на cTn с ≥ 20% от изходните стойности след 6-9 часа трябва да се използва за доказване на ОКС (ниво на доказателственост А). Нивата на cTn могат да бъдат 20 до 30 пъти по-високи от препоръчваните референтни стойности. Ето защо както тенденцията, така и степента на повишаване на cTn трябва да се имат предвид при тълкуването им. Бързото високостепенно повишение на cTn, за няколко часа, е категоричен маркер за остро миокардно увреждане. От друга страна, леко повишеното и непроменящо се ниво на cTn рядко съответства на нова миокардна лезия. Изходните нива на cTn могат да помогнат при определянето на сърдечно-съдовия риск при пациенти в стадий 5 и 5D на ХБЗ, както и да се използват за последващо сравнение (Ниво на доказателственост В). cTnT е по-полезен за сравнителна основа от cTnI при тях, защото честотата на повишен cTnI, свързан с повишен риск, е значително по-ниска от тази на cTnT.

Изводи

Повишеният cTnT отразява наличие на миокардно увреждане и е мощен прогностичен биомаркер по отношение на сърдечно-съдовия риск при пациентите в стадий 5 и 5D на ХБЗ. Динамичната промяна в нивото му е полезна за диагностициране на остър коронарен синдром при тези болни. Няма специфичен подход при увеличени cTn, но е препоръчително повлияване на рисковите фактори, като прекратяване на тютюнопушенето, системна антихипертензивна и липидопонижаваща терапия, както и прием на антиагреганти в профилактични дози. Коронарна ангиография трябва да се има предвид при клинично стабилни пациенти, одобрени за бъбречна трансплантация.

Библиография

1. A b b a s , N. A. et al. Cardiac troponins and renal function in nondialysis patients with chronic kidney disease. – Clin. Chem., 51, 2005, 2059-2066.
2. A l p e r t , J. S. et al. Myocardial infarction redefined: A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. – J. Am. Coll. Cardiol., 36, 2000, 959-969.
3. A m a n n , K. et al. Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. – J. Am. Soc. Nephrol., 9, 1998,1018-1022.
4. A m a n n , K. et E. Ritz. Cardiac disease in chronic uremia: Pathophysiology. – Adv. Ren. Replace Ther., 4, 1997, 212-224.
5. A n t m a n , E. M. Decision making with cardiac troponin tests. – N. Engl. J. Med., 346, 2002, 2079-2082.
6. A p p l e , F. S. et al. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. – Circulation, 106, 2002, 2941-2945.
7. A p p l e , F. S. et al. Multi-biomarker risk stratification of Nterminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiac troponin T and I in end-stage renal disease for all-cause death. – Clin. Chem., 50, 2004, 2279-2285.
8. A p p l e , F. S. et al. Prognostic value of serum cardiac troponin I and T in chronic dialysis patients: a 1-year outcomes analysis. – Am. J. Kidney Dis., 29, 1997, 399-403.
9. A v i l e s , R. J. et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. – N. Engl. J. Med., 346, 2002, 2047-2052.
10. B r a u n w a l d , E. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). – J. Am. Coll. Cardiol., 36, 2000, 970-1062.
11. C h e u n g , A. K. et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO study. – Kidney Int., 65, 2004, 2380-2490.
12. C o n w a y , B. et al. Use of cardiac troponin T in diagnosis and prognosis of cardiac events in patients on chronic haemodialysis. – Nephrol. Dial. Transplant., 20, 2005, 2759-2764.
13. d e F i l i p p i , C. et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. – JAMA, 290, 2003, 353-359.
14. D e l C a r l o, C. H. et C. M. O'Connor. Cardiac troponins in congestive heart failure. – Am. Heart J., 138, 1999, 646-653.
15. D i e r k e s , J. et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. – Circulation, 102, 2000, 1964-1969.

16. F a h i e - W i l s o n, M. N. et al. Cardiac troponin T circulates in the free, intact form in patients with kidney failure. – Clin. Chem., 52, 2006, 414-420.
17. F r a n k e l, W. L. et al. Cardiac troponin T is elevated in asymptomatic patients with chronic renal failure. – Am. J. Clin. Pathol., 106, 1996, 118-123.
18. F r e d a, B. J. et al. Cardiac troponins in renal insufficiency. Review and clinical implications. – J. Am. Coll. Cardiol., 40, 2002, 2065-2071.
19. F r e d e r i c k s, S. et al. Circulating cardiac troponin-T in patients before and after renal transplantation. – Clin. Chim. Acta, 310, 2001, 199-203.
20. I l i o u, M. C. et al. Factors associated with increased serum levels of cardiac troponins T and I in chronic haemodialysis patients: Chronic Haemodialysis And New Cardiac Markers Evaluation (CHANCE) study. – Nephrol. Dial. Transplant., 16, 2001, 1452-1458.
21. J a c o b s, L. H. et al. Haemodialysis patients longitudinally assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and cardiac troponin I assays. – Ann. Clin. Biochem., 46, 2009, № 4, 283-290.
22. K / D O Q I clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. – Am. J. Kidney Dis., 45, 2005, S1-S153.
23. K a t r u k h a, A. G. et al. Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. – Clin. Chem., 43, 1997, 1379-1385.
24. K a t u s, H. A. et al. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. – Am. J. Cardiol., 67, 1991, 1360-1367.
25. K a y e, D. et al. Role of transiently altered sarcolemmal membrane permeability and basic fibroblast growth factor release in the hypertrophic response of adult rat ventricular myocytes to increased mechanical activity in vitro. – J. Clin. Invest., 97, 1996, 281-291.
26. K h a n, I. A. et al. Prognostic value of serum cardiac troponin I in ambulatory patients with chronic renal failure undergoing long-term hemodialysis: A two-year outcome analysis. – J. Am. Coll. Cardiol., 38, 2001, 991-998.
27. K h a n, N. A. et al. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: A meta-analysis. – Circulation, 112, 2005, 3088-3096.
28. L o n g e n e c k e r, J. C. et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE study. – J. Am. Soc. Nephrol., 13, 2002, 1918-1927.
29. M a l l a m a c i, F. et al. Troponin is related to left ventricular mass and predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. – Am. J. Kidney Dis., 40, 2002, 68-75.
30. M a r t i n, G. S., B. N. Becker et G. Schulman. Cardiac troponin-I accurately predicts myocardial injury in renal failure. – Nephrol. Dial. Transplant., 13, 1998, 1709-1712.
31. M c L a u r i n, M D. et al. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: Evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. – Clin. Chem., 43, 1997, 976-982.
32. M o r r o w, D. A. et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. – Circulation, 115, 2007, e356-e375.
33. M o r t o n, A. R. et al. Cardiac troponin I in patients receiving renal replacement therapy. – ASAIO J., 44, 1998, M433-435.
34. M u e l l e r, C. et al. B-type natriuretic peptide for acute dyspnea in patients with kidney disease: Insights from a randomized comparison. – Kidney Int., 67, 2005, 278-284.
35. M u l l e r - B a r d o r f f, M. et al. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. – Clin. Chem., 43, 1997, 458-466.
36. N e e d h a m, D. M. et al. Troponin I and T levels in renal failure patients without acute myocardial infarction: a systematic review of the literature. – Can. J. Cardiol., 20, 2004, 1212-1218.
37. O o i, D. S. et al. Increased mortality in hemodialyzed patients with elevated serum troponin T: A one-year outcome study. – Clin. Biochem., 32, 1999, 647-652.
38. P a r m a c e k, M. S. et R. J. Solaro. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. – Prog. Cardiovasc. Dis., 47, 2004, 159-176.
39. R i c c h i u t t i, V. et F. S. Apple. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. – Clin. Chem., 45, 1994, 2129-2135.
40. R u - Y i X u et al. High-sensitive cardiac troponin T. – J. Geriatr. Cardiol., 10, 2013, 102-109.
41. S h a r m a, R. et al. Cardiac structural and functional abnormalities in end stage renal disease patients with elevated troponin T. – Heart, 92, 2006, 804-809.
42. T h y g e s e n, K. et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. – Eur. Heart J., 31, 2010, 2197-2204.
43. V a n L e n t e, F. et al. Ability of troponins to predict adverse outcomes in patients with renal insufficiency and suspected acute coronary syndromes: a casematched study. – J. Am. Coll. Cardiol., 33, 1999, 471-478.
44. W a n g, A. Y. et al. Prognostic value of cardiac troponin T is independent of inflammation, residual renal function, and cardiac hypertrophy and dysfunction in peritoneal dialysis patients. – Clin. Chem., 53, 2007, 882-889.
45. W a y a n d, D. et al. Cardiac troponin T and I in end-stage renal failure. – Clin. Chem., 46, 2000, 1345-1350.
46. W i l l g i n g, S., F. Keller et G. Steinbach. Specificity of cardiac troponins I and T in renal disease. – Clin. Chem. Lab. Med., 36, 1998, 87-92.
47. W u, A. H. B. et Y. J. Feng. Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes. – Eur. Heart J., 19, 1998, Suppl. N, N25-29.
48. Y a n, A. et D. Fitchett. Troponin: A window for assessing the high cardiovascular mortality in chronic renal failure. – Cardiology Rounds., 8, 2003, № 7.
49. Z o c c a l i, C. et al. Clinical epidemiology of major nontraditional risk factors in peritoneal dialysis. – Perit. Dial. Int., 25, 2005, Suppl. 3, S84-87.
50. Z o c c a l i, C., G. Tripepi et F. Mallamaci. Predictors of cardiovascular death in ESRD. – Semin. Nephrol., 25, 2005, 358-362.

Постъпил за печат на 24 октомври 2013 г.