

НЕКОРОНАРОГЕННЫЕ ПРИЧИНЫ ПОВЫШЕНИЯ ТРОПОНИНОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.М. Чаулин^{1,2}, Л.С. Карслян^{1,2}, Д.В. Дупляков^{1,2}

¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

² Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, Российская Федерация

Кардиоспецифические изоформы тропонинов являются наиболее чувствительными и специфическими биомаркерами для диагностики острого инфаркта миокарда. Однако повышенные уровни тропонинов указывают на повреждение миокарда, но не определяют причину и механизм повреждения. С помощью новых высокочувствительных методов можно обнаружить очень незначительные повреждения сердечной мышцы. Повреждения миокарда могут возникать при многих некоронарогенных заболеваниях. В данном обзоре мы обсуждаем механизмы элевации, диагностическое значение сердечных тропонинов при почечной недостаточности, тахиаритмиях, эндокардитах, миокардитах, перикардитах, сепсисе, нейрогенных патологиях (инсульт, субарахноидальные кровоизлияния), тромбозамблии легочной артерии. Кроме того, мы уделяем внимание основным ложноположительным причинам повышения концентрации сердечных тропонинов — гетерофильным антителам, ревматоидному фактору, щелочной фосфатазе, перекрестным реакциям с тропонинами скелетных мышц.

Ключевые слова: тропонины, почечная недостаточность, эндокардит, миокардит, сепсис, инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, тромбозамблия легочной артерии, ложноположительные результаты.

(Для цитирования: Чаулин А.М., Карслян Л.С., Дупляков Д.В. Некоронарогенные причины повышения тропонинов в клинической практике. *Клиническая практика*. 2019;10(4):81–93. doi: 10.17816/clinpract16309)

NON-CORONAROGENIC CAUSES OF INCREASED CARDIAC TROPONINS IN CLINICAL PRACTICE

A.M. Chaulin^{1,2}, L.S. Karslyan^{1,2}, D.V. Duplyakov^{1,2}

¹ Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russian Federation

² Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Cardiospecific isoforms of troponins are the most sensitive and specific biomarkers for the diagnosis of myocardial infarction. However, though elevated troponin levels indicate myocardial damage, they do not determine the cause and mechanism of the damage. With the new highly sensitive methods, very minor damages of the heart muscle can be detected. Myocardial damage can occur in many non-coronary diseases. In this review, we discuss the mechanisms of elevation, the diagnostic value of cardiac troponins in the renal failure, tachyarrhythmias, endocarditis, myocarditis, pericarditis, sepsis, neurogenic pathologies (stroke), pulmonary embolism. In addition, we pay attention to the main reasons for a false-positive increase of the concentration of cardiac troponins: heterophilic antibodies, rheumatoid factor, alkaline phosphatase, cross-reactions with skeletal muscle troponins.

Keywords: troponins, renal failure, endocarditis, myocarditis, sepsis, stroke, subarachnoid hemorrhage, pulmonary embolism, false-positive results.

(For citation: Chaulin AM, Karslyan LS, Duplyakov DV. Non-Coronarogenic Causes of Increased Cardiac Troponins in Clinical Practice. *Journal of Clinical Practice*. 2019;10(4):81–93. doi: 10.17816/clinpract16309)

ВВЕДЕНИЕ

Тропоновый комплекс состоит из трех субъединиц — Т, I, С, которые регулируют сократительную деятельность миокарда (рис. 1). Сердечный

тропонин Т — тропомиозинсвязывающая субъединица — закрепляет тропоновый комплекс на тонких актиновых филаментах. Тропонин С — кальцийсвязывающая субъединица — связывает

ионы кальция, поступающие в цитоплазму из саркоплазматического ретикулума при стимуляции сокращения. Тропонин I — ингибирующая субъединица — блокирует гидролиз аденозинтрифосфата, необходимого для взаимодействия актина и миозина. В отсутствие ионов кальция в цитоплазме (фаза расслабления) тропонин I препятствует взаимодействию актина и миозина. Оптимальное функционирование тропониновых белков определяется правильным аминокислотным строением. Даже незначительные генетические аномалии, вызывающие изменения одной или нескольких аминокислот в составе тропонинов, сопровождаются выраженными нарушениями сократительной деятельности миокарда. Так, на данный момент открыто более 100 мутаций в генах, кодирующих аминокислотную последовательность тропонинов, которые приводят к развитию сократительной дисфункции миокарда и кардиомиопатиям [1]. Кроме того, в цитоплазме кардиомиоцита находится примерно 4–6% тропониновых белков (от всей массы тропонинов внутри кардиомиоцита), которые не входят в состав тропонинового комплекса и не участвуют в сокращении миокарда — цитозольная фракция тропонинов (рис. 1). Молекулярная масса тропониновых белков довольно мала: тропонин I — 23,8 кДа, тропонин T — 37 кДа, тропонин C — 20 кДа. Тропонины T и I считаются идеальными биомаркерами для выявления повреждения миокарда, поскольку являются кардиоспецифическими изоформами [2, 3].

До недавнего времени считалось, что тропонины высвобождаются из кардиомиоцитов после гибели кардиомиоцитов. Обнаружение повышенных

концентраций тропонинов при длительных и интенсивных нагрузках (марафонский бег, триатлон) [4, 5], а также после психоземональных стрессов [6] поставило под сомнение гипотезу о том, что тропонин высвобождается только при необратимом повреждении клеток миокарда.

Появление новых, более чувствительных методов (высоко- и ультрачувствительных иммуноанализов) изменило некоторые представления о биологии тропонинов. Кардиальные тропонины определяются в крови всех здоровых людей при использовании современных ультрачувствительных анализов в концентрации менее установленного 99-го перцентиля («тропонинотрицательных» больше нет), в связи с чем могут считаться продуктами нормального метаболизма миокарда. Механизмы высвобождения тропонинов в кровоток из миокарда здоровых людей неизвестны. Предположительно, это происходит в ходе процессов регенерации/обновления кардиомиоцитов, повышения проницаемости клеточных мембран, незначительных некротических и апоптотических процессов при субклиническом течении воспалительных и ишемических заболеваний, избыточных физических нагрузках и стрессах [5–7].

Высоко- и ультрачувствительные методы позволяют определять очень низкие концентрации тропонинов в сыворотке крови: нижний предел определения для высокочувствительных иммуноанализов составляет 2–5 нг/л, а для ультрачувствительных иммуноанализов — 0,01–0,2 нг/л. В 2012 г. эксперты Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (The International

Рис. 1. Схема расположения тропонинов в кардиомиоците

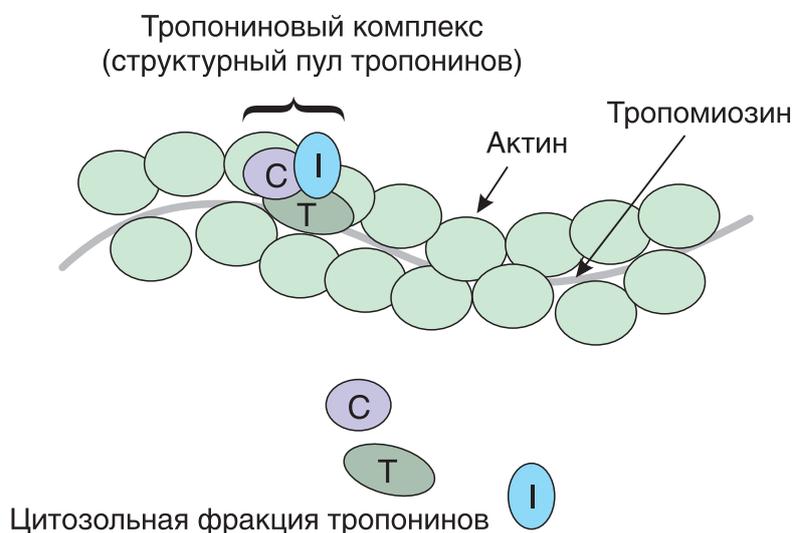
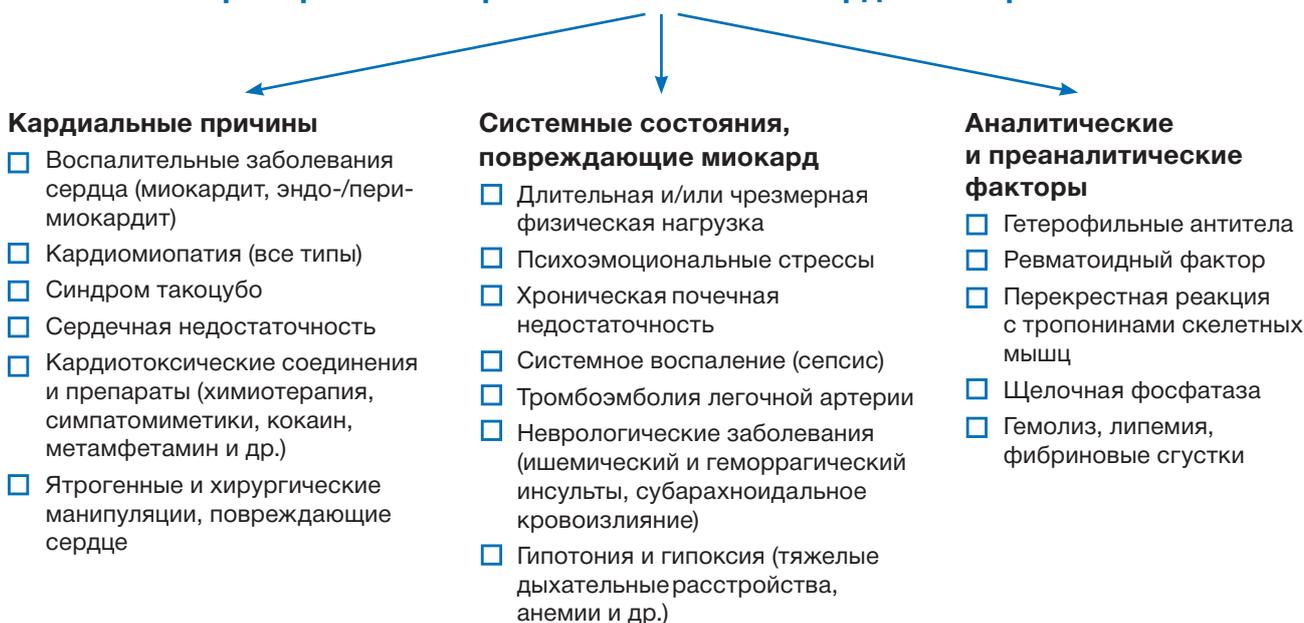


Рис. 2. Некоронарогенные причины повышения концентрации сердечных тропонинов**Некоронарогенные причины повышения сердечных тропонинов**

Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) обозначили высокочувствительными иммуноанализами такие, которые способны определять тропонин более чем у 50% здоровых людей. В дальнейшем производители продолжили работу над повышением чувствительности своих иммуноанализов и добились количественного определения сердечных тропонинов в сыворотке крови 95–100% здоровых индивидуумов. Такие иммуноанализы называют ультрачувствительными. Применение высоко- и ультрачувствительных иммуноанализов для ранней диагностики острого инфаркта миокарда (одно- и трехчасовые алгоритмы) регламентировано в руководящем документе «Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда» (Европейское общество кардиологов, 2018) [2].

Современные высоко- и ультрачувствительные методы детекции сердечных тропонинов позволяют регистрировать даже очень незначительные повреждения сердечной мышцы, увеличивая число пациентов с повышенными концентрациями тропонинов, затрудняя тем самым интерпретацию лабораторных результатов [2]. В клинической практике трудно интерпретировать динамические изменения концентрации тропонинов при таких состояниях, как тахикардии/тахикардии, воспаление сердечных оболочек (эндокардиты, миокардиты, перикардиты), тромбоэмболия легочной артерии и др. (рис. 2). Повышение тропонинов при данных заболеваниях свидетельствует о повреждении

кардиомиоцитов. В некоторых случаях (например, при нарушении почечной фильтрации вследствие почечной недостаточности, ложноположительные результаты) наблюдается подъем сывороточных уровней сердечных тропонинов даже при отсутствии повреждения кардиомиоцитов.

Ниже мы обсуждаем механизмы повышения и диагностическое значение тропонинов при данных некоронарогенных состояниях.

МЕХАНИЗМЫ ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ ТРОПОНИНОВ И ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Механизмы элиминации тропонинов из крови

Тропонины при почечной недостаточности

Концентрация сердечных тропонинов в крови зависит не только от механизмов высвобождения их из кардиомиоцитов, но и от механизмов элиминации из крови. На данный момент установлены следующие способы удаления тропонинов из кровотока:

- 1) внутриклеточное расщепление специфическими протеазами (в клетках ретикулоэндотелиальной системы);
- 2) почечная фильтрация;
- 3) внеклеточное расщепление тропонинов под действием протеаз.

Процессы внутри- и внеклеточного расщепления изучались в нескольких работах. По данным отечественных биохимиков I. Katrukha с со-

авт., фермент тромбин специфически расщепляет кардиальный тропонин Т на несколько пептидных фрагментов [8]. Исследователи отмечают необходимость дальнейшего изучения процессов внутри- и внеклеточной деградации тропонинов для совершенствования иммуноанализов [8–10].

Участие почек в элиминации сердечных тропонинов из кровотока является спорным. Некоторые исследователи отрицали данный механизм удаления тропонинов ввиду того, что не удавалось определить тропонины в моче [11, 12]. Тем не менее в клинической практике нередко отмечались повышенные тропонины у пациентов с почечной недостаточностью, что является косвенным свидетельством участия почек в удалении тропонинов. Наиболее значительным доказательством роли почечной фильтрации в повышении сывороточных тропонинов является исследование CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort), включившее 2464 пациента с хронической почечной недостаточностью, но без явных признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Более низкая скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ассоциировалась с более высокими концентрациями тропонина Т: у пациентов с СКФ <30 мл/мин уровни тропонина были в 3 раза выше, чем у пациентов с СКФ >60 мл/мин. Связь между более низкими значениями СКФ и более высокими уровнями тропонина Т частично объясняется уменьшением почечного клиренса тропонина Т. Целостный белок является слишком крупной молекулой, чтобы пройти через клубочковый фильтр, однако фрагменты тропонина Т достаточно маленькие и, предположительно, могут фильтроваться почками. Тем не менее в данном исследовании у некоторых пациентов с низкой СКФ концентрация тропонина Т была в норме, а это свидетельствует о том, что нарушение почечного клиренса не является единственной причиной подъема тропонинов у пациентов с хронической почечной недостаточностью [13].

Недавно хорватские исследователи Р. Pervan и соавт. представили прямые доказательства важной роли почек в удалении тропонинов. При помощи высокочувствительного иммуноанализатора Abbott Architect i1000SR (США) hs-cTnI (тропонин I высокочувствительный) был обнаружен в моче у всех пациентов, причем в утренней порции мочи нормотензивных пациентов концентрации hs-cTnI составили 14,95 пг/мл по сравнению с мочевыми уровнями hs-cTnI 26,59 пг/мл у пациентов с повышенным артериальным давлением ($p < 0,05$). Авторы

считают, что определение уровня hs-cTnI в моче может использоваться в диагностике и мониторинге гипертонической болезни [14].

Другим предполагаемым механизмом, ответственным за повышение сердечных тропонинов при хронической почечной недостаточности, является «скелетная гипотеза», подтверждением которой служат сообщения об экспрессии кардиальных изоформ тропонинов в скелетных мышцах. При хронической почечной недостаточности происходит альтерация скелетных мышц (уремическая скелетная миопатия), после чего следуют процессы репаративной регенерации, при которых происходит экспрессия кардиальных изоформ тропонинов. В некоторых работах показано, что экспрессия кардиоспецифических тропонинов в скелетных мышцах является нормой для эмбрионального периода. V. Ricchiutti и F. Apple сообщили об обнаружении мРНК кардиального тропонина Т в биоптатах скелетных мышц у 50% пациентов с хронической почечной недостаточностью [15]. Однако в исследовании С. Haller с колл. не обнаружено кардиальных изоформ тропонина Т в биоптатах мышц передней стенки живота у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью [16]. Таким образом, данные об экспрессии кардиальных изоформ в скелетных мышцах при уремической миопатии отличаются противоречивостью.

Стоит отметить, что элиминация тропонинов также происходит через гистогематические барьеры (гематосаливарный, гематоликворный). Об этом свидетельствуют исследования, в которых кардиальные тропонины были обнаружены в ликворе и ротовой жидкости [17–19]. При этом у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) концентрации тропонинов в сыворотке крови и ротовой жидкости коррелировали. По мнению исследователей, слюна может использоваться в качестве биоматериала для неинвазивной диагностики ОИМ [19].

Тропонины при тахикардии/тахиааритмии

В клинической практике иногда отмечается повышение сывороточных уровней кардиальных тропонинов у пациентов с суправентрикулярными тахикардиями (СВТ). Наиболее возможным механизмом, ответственным за элевацию тропонинов при СВТ, считается укорочение диастолы [20]. В соответствии с анатомическими особенностями, кровоснабжение сердца осуществляется в диастолу. Во время систолы створки клапана аорты

занимают аортальные синусы и закрывают тем самым устья коронарных артерий. Во время диастолы клапан аорты закрывается, что приводит к открытию устьев коронарных артерий, в которые устремляется кровь. Таким образом, уменьшение диастолы приводит к нарушению равновесия между потребностью и доставкой кислорода. В работе M. Zellweger и соавт. описано четыре клинических случая повышения тропонина I у пациентов с СВТ. Частота сердечных сокращений составляла 170–250 уд./мин, а продолжительность — 1,5–22 ч. Ишемическая болезнь сердца была исключена по данным стресс-эхокардиографии и коронарографии. У пациентов также отмечено повышение активности креатинфосфокиназы. Степень увеличения тропонина I и креатинфосфокиназы не зависела от частоты сердечных сокращений и продолжительности тахикардии [21]. T. Vakshi с колл. обнаружили не связанное с ишемической болезнью сердца повышение тропонина I у 21 пациента. Поражение коронарных артерий исключено по данным коронарографии. При этом у 6 пациентов причиной повышения тропонина была тахикардия (у 4 — СВТ, а у 2 — вентрикулярная тахикардия). У 5 пациентов причинами повышения тропонина I были физическая нагрузка, перикардит и сердечная недостаточность. У 10 пациентов причина элевации тропонина I так и не была установлена [22].

В более крупном исследовании, включившем 104 пациента с СВТ, повышенные уровни тропонина I зарегистрированы у 48% [23]. N. Ven Yedder с колл. провели ретроспективное исследование, включившее 73 пациента с СВТ и без признаков ишемической болезни сердца. Тропонин T был повышен у 24 пациентов (32,9%). У пациентов с повышенными тропонином T максимальная частота сердечных сокращений была достоверно выше, чем у тропониннегативных (190,8 против 170,3 уд./мин; $p=0,008$). Кроме того, обнаружена корреляция между максимальной частотой сердечных сокращений во время СВТ и уровнем подъема тропонина T ($r=0,637$, $p=0,001$) [24].

Поскольку у многих пациентов с СВТ возникают симптомы боли в груди, часто ошибочно им диагностируется ОИМ и назначается неподходящее лечение в виде антиагрегантных и тромболитических препаратов. Только коронарная ангиография позволяет исключить у пациентов с СВТ признаки поражения коронарных артерий [24, 25]. В работе F. Хие и соавт. описывается 2 случая, когда у пациентов с СВТ ошибочно диагностирован ОИМ.

У обоих пациентов при поступлении с жалобами на боль в груди был повышен тропонин I (соответственно 0,09 и 0,16 нг/мл при норме 0,08). Через несколько часов после госпитализации произошло еще более значимое повышение концентрации тропонина I — до 0,52 и 2,28 соответственно, в результате чего пациентам ошибочно был поставлен диагноз ОИМ и назначено соответствующее лечение. В течение нескольких дней после госпитализации пациентам проведена коронарография, которая не выявила никаких признаков обструкции венечных сосудов [25].

Тропонины при миокардитах, эндокардитах и перикардитах

Основной механизм повышения кардиомаркеров при миокардитах, в частности тропонинов, связан с прямым цитотоксическим действием инфекционных агентов (вирусов, бактерий и др.), токсинов, аутоантител на кардиомиоциты. Концентрации сердечных тропонинов при миокардитах, их чувствительность и специфичность варьируют в широких пределах. По данным нескольких работ, тропонины, определяемые умеренно чувствительными методами для диагностики миокардита, имели чувствительность 34–71% и специфичность 86–94% [26–28].

Из-за высокой летальности новорожденных младенцев и детей от миокардита, составляющей в среднем 75 и 25% соответственно, своевременная диагностика и адекватная степени тяжести терапия имеют наиважнейшее значение [29]. Клиническая картина детского миокардита часто протекает бессимптомно или малосимптомно под маской других заболеваний, чаще всего острых респираторных вирусных инфекций. Поиск биомаркеров для ранней диагностики миокардита и оценки прогноза считается приоритетной задачей. Крупный ретроспективный анализ медицинских карт Y. Chang с соавт., включивший 94 педиатрических пациента с острым миокардитом, выявил, что летальные случаи гораздо чаще встречались у детей с повышенными уровнями сердечного тропонина I, креатинкиназы MB-изоформы; при этом повышенные концентрации данных биомаркеров были связаны с аритмией, гипотензией, ацидозом и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Подавляющее большинство пациентов погибло в первые 72 ч. В многомерном анализе очень высокие уровни сТnI (>45нг/мл) и снижение фракции выброса левого желудочка (<42%) были связаны с

высоким риском смерти, особенно в первые 24 ч. По мнению авторов, лицам с высокими концентрациями cTnI оправдано назначение более интенсивной терапии [30].

Высокочувствительные тропонины имеют преимущества перед умеренно чувствительными тропонинами, а также рядом других биомаркеров и методов диагностики миокардита. Так, в исследовании C. Ukena с колл. измеряли концентрацию hs-cTnT, копептина и N-терминального предшественника натрийуретического гормона (NT-proBNP) у пациентов с подозрением на миокардит ($n=70$). Все поступившие пациенты на основании данных эндомикардиальной биопсии («золотой стандарт») были поделены на 3 группы: а) острый миокардит, б) хронический миокардит, в) отсутствие воспалительного процесса в миокарде. Наиболее высокие средние и диапазон концентраций hs-cTnT (262,9 [61,4–884,2] пг/мл) наблюдались у пациентов с острым миокардитом, и они превосходили значения hs-cTnT как у пациентов с хроническим миокардитом (20,4 [15,6–20,4] пг/мл; $p<0,0001$), так и у пациентов без воспаления миокарда (19,5 [13,8–50,7] пг/мл; $p<0,0001$). В то же время уровни копептина и NT-proBNP достоверно не различались между данными группами и, соответственно, оказались неэффективными в диагностике миокардита [31].

Патогенетическое значение вирусного персистрирования в миокарде до конца не изучено. Ученые при помощи метода полимеразной цепной реакции исследовали вирусный геном [энтеровирусы (Коксаки), парвовирус В19, аденовирус, герпес-вирусы (Эпштейна–Барр)] у пациентов с подозрением на миокардит. Примечательно, что уровни hs-cTnT оказались достоверно выше ($p=0,042$) у пациентов с обнаруженным вирусным геномом (37,4 [21,9–163,6] пг/мл) по сравнению с теми пациентами, у которых вирусные нуклеиновые частицы отсутствовали (20 [14–44,4] пг/мл) [31]. Это, весьма вероятно, свидетельствует о токсическом действии вирионов на клетки миокарда, которое невозможно обнаружить эндомикардиальной биопсией, особенно при слабой активности воспалительного процесса.

В некоторых работах у многих пациентов с миокардитами не было зарегистрировано повышения сывороточных концентраций кардиальных тропонинов, что поставило важный вопрос перед исследователями: почему тропонины, имеющие высокую чувствительность (90–100%) при ишемическом повреждении миокарда (ОИМ), показывают гораздо более низкую эффективность для диагностики

воспалительного повреждения кардиомиоцитов (миокардита)? Подобное обстоятельство объясняется несколькими факторами. Во-первых, аналитические характеристики тропониновых иммуно-тестов значительно отличаются, и в сыворотке крови одного и того же пациента концентрации тропонинов при использовании разных иммуно-химических тест-систем будут сильно отличаться. Это объясняется тем, что в тест-системах разных производителей могут быть антитела к разным эпитопам (антигенным детерминантам) молекулы тропонина, а сами молекулы кардиальных тропонинов находятся в крови в виде гетерогенной фракции (фрагменты молекул тропонинов, свободные молекулы, олигомерные комплексы), каждая из которых может циркулировать в окисленном или фосфорилированном виде [32]. Согласно другому предположению, в ложноотрицательном снижении сывороточных уровней тропонинов при миокардитах играют роль аутоантитела к сердечным тропонинам. По данным A. Matsumori с соавт., в крови больных миокардитом происходит значительное повышение титра аутоантител к тропонинам [33]. Аутоантитела к тропонинам играют роль в патофизиологии повреждения кардиомиоцитов и, кроме того, являются источниками аналитических помех при определении тропонинов, связывая эпитопы циркулирующих молекул тропонинов, что делает их недоступными для диагностических антител, входящих в состав тест-системы [34].

Клетки эндокарда и эпикарда не содержат сердечных тропонинов, однако эндокардиты и перикардиты нередко сопровождаются повышением их сывороточного уровня, что, вероятно, обусловлено вовлечением ткани миокарда в воспалительный процесс. Так, P. Tsenovoy с колл. зафиксировали повышение уровня тропонина выше нормальных величин ($>0,4$ нг/мл) у 57% пациентов с инфекционным эндокардитом. Примечательно, что среди тропонинположительных пациентов внутрибольничная смертность или операции по замене клапана происходили чаще (51 против 15%; $p<0,005$) [35]. По данным другого ретроспективного исследования, тропонин I был повышен у 65% пациентов с инфекционным эндокардитом. Повышенные уровни тропонина I также ассоциировались с плохим прогнозом (сочетанием неблагоприятных событий): летальным исходом, абсцессом миокарда и поражением центральной нервной системы ($p<0,001$) [36].

По данным исследования M. Imazio и соавт., тропонин I превышал верхнюю референтную границу

(1,5 нг/мл) у 38 (32%) из 118 пациентов с острым вирусным или идиопатическим перикардитом. У некоторых пациентов кинетика сывороточных уровней тропонина при перикардите соответствовала кинетике тропонинов при инфаркте. Также отмечено повышение концентрации креатинкиназы-MB и аномалии регионарной сократимости стенки левого желудочка по данным эхокардиографии. Эти особенности приводили к неправильным предварительным диагнозам на этапе поступления. Завышенный тропонин I у пациентов с острым перикардитом достоверно ассоциировался с более молодым возрастом ($p < 0,001$), мужским полом ($p = 0,007$), подъемом сегмента ST ($p < 0,001$) и наличием выпота в полости перикарда ($p = 0,007$). В то же время в данном исследовании положительный cTnI не был связан с плохим прогнозом при остром перикардите [37], в отличие от вышеописанных исследований, посвященных прогностической ценности сердечных тропонинов при миокардите и эндокардите.

Тропонины при системном воспалении (сепсисе)

Кардиоспецифические тропонины очень часто повышаются при системном воспалении, и механизмы их повышения многообразны. Одним из них считается ишемия миокарда, которая возникает вследствие нарушения баланса между потребностью кардиомиоцитов в кислороде и его доставкой при интактных венечных артериях. Дисбаланс обусловлен несколькими патофизиологическими путями, наиболее значимыми из них являются лихорадка, гипотония, дыхательная недостаточность (респираторная гипоксия), нарушения кислотно-основного, водно-электролитного балансов, а также нарушения микроциркуляции, что ведет к снижению гемоперфузии всех органов, в том числе и миокарда. Так, на фоне лихорадки и гипотонии возрастает тахикардия, в условиях которой кардиомиоциты нуждаются в большем количестве кислорода и субстратах метаболизма (глюкозы, жирных кислот и др.), однако их доставка по венечным артериям снижается. Кислотно-основные нарушения, в свою очередь, сопровождаются нарушением работы ферментов, обеспечивающих энергетические процессы миокарда. Усиление гликолиза в миокарде приводит к дополнительному производству лактата, прогрессированию ацидоза, гипоксии и нарушению метаболических процессов, замыкая тем самым порочный патогенетический круг. В подобных условиях происходит

обратимое или необратимое повреждение (гибель) клеток миокарда, что и приводит к высвобождению тропонинов [38, 39].

Есть мнение, что ведущую роль в альтерации кардиомиоцитов при сепсисе играют медиаторы воспаления: фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor, TNF α), интерлейкины (interleukin, IL) 1 и 6, бактериальные экзо- и эндотоксины и др., которые обладают прямым цитотоксическим действием. Это доказывается экспериментальным исследованием А. Кумар с соавт. Введение сыворотки, полученной от пациентов с сепсисом и содержащей медиаторы воспаления (TNF α , IL1 и др.), снижало амплитуду и скорость сокращения сердечных миоцитов [40]. Дополнительными механизмами повышения сердечных тропонинов у пациентов с сепсисом могут быть микротромбозы сосудов миокарда и усиление процессов апоптоза кардиомиоцитов. Кроме того, следует учитывать, что тяжелый сепсис и септический шок зачастую сопровождаются полиорганными нарушениями, в том числе почечной недостаточностью, при которой элиминация тропонинов из крови снижается. Об этом свидетельствует работа J. Wilhelm с соавт., в которой отмечена корреляция между hs-TnT и креатинином в сыворотке крови ($r = 0,554$; $p < 0,001$) [41]. Учитывая вышесказанное, очевидно, что механизмы повышения сердечных тропонинов при сепсисе многообразны, возможен их комплексный вклад с преобладанием какого-то определенного механизма в конкретной ситуации (причина сепсиса, степень тяжести).

Тропонины являются ценными прогностическими маркерами при сепсисе. Так, крупный метаанализ F. Bessiere с колл., объединивший в себе 13 оригинальных работ с 1227 пациентами с сепсисом, выявил, что повышенный уровень тропонина достоверно связан с повышенным риском смерти: отношение шансов (ОШ) 1,91; доверительный интервал (ДИ) 1,62–2,24 [38].

В нескольких исследованиях проводилось измерение высокочувствительных тропонинов у пациентов с сепсисом [41, 42]. Н. Rosjo с соавт. исследовали концентрацию cTnT и hs-cTnT у 207 пациентов с сепсисом, из них у 166 (80%) пациентов концентрация hs-cTnT была выше 99-го перцентиля, в то время как уровни умеренно чувствительного тропонина (cTnT) оказались повышенными только у 86 (42%) человек. Наблюдалась корреляция уровней hs-cTnT с тяжестью заболевания (по шкале SAPS II, $r = 0,27$, $p < 0,001$), полиорганный дисфункцией (по

шкале SOFA, $r=0,30$, $p<0,001$), концентрацией креатинина ($r=0,32$, $p<0,001$). Медианный уровень hs-cTnT был выше в группе умерших пациентов, чем в группе выживших (0,054 [0,022–0,227] против 0,035 [0,015–0,111] мкг/л; $p=0,047$), в то же время умеренно чувствительный тропонин T достоверно не отличался в данных группах ($p=0,14$). Концентрации hs-cTnT у пациентов с септическим шоком оказались достоверно выше, чем у пациентов без шока (0,044 [0,024–0,171] против 0,033 [0,012–0,103] мкг/л; $p=0,03$), тогда как уровни cTnT у пациентов с шоком и без шока не отличались [42]. Исходя из вышесказанного, можно заключить, что hs-cTnT гораздо лучше подходит для оценки степени тяжести и выживаемости пациентов с сепсисом, чем cTnT. Однако из-за столь частого повышения hs-cTnT могут возникнуть трудности при проведении дифференциальной диагностики.

Тропоины при нейрогенных патологиях (ишемическом инсульте, субарахноидальных, внутримозговых кровоизлияниях)

Во многих работах сообщалось о повышении сердечных тропоинов при инсультах и субарахноидальных кровоизлияниях. J. Jensen и соавт. обнаружили повышение тропонина T у 25 (10%) из 244 пациентов с ишемическим инсультом. Пациенты с повышенным уровнем тропонина T имели значительно повышенный риск (в 3,39 раза) смерти при 19-месячном наблюдении [43]. R. Sandhu с соавт. изучили взаимосвязь уровней кардиального тропонина I с внутрибольничной смертностью пациентов с ишемическим инсультом, внутримозговым и субарахноидальным кровоизлиянием. Пациенты с ишемическим инсультом и повышенным уровнем тропонина I умирали гораздо чаще, чем пациенты с ишемическим инсультом и нормальными значениями тропонина I (65 против 4%; $p<0,001$). Летальные случаи у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием и повышенным тропонином I встречались значительно чаще, чем у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием и нормальными концентрациями тропонина I (64 против 24%; $p<0,005$). При субарахноидальном кровоизлиянии внутрибольничная смертность наблюдалась у 40% пациентов с повышенным уровнем тропонина I по сравнению с 11% с нормальным уровнем ингибирующей субъединицы ($p<0,005$). Тем самым исследователи пришли к выводу, что у пациентов с данными нейрогенными патологиями повышенные уровни тропонина I определяют прогноз [44].

Согласно крупному систематическому обзору, включившему 15 исследований (2901 пациент с инсультом), 18,1% участников имели повышенный уровень тропонина. Распространенность в отдельно взятых исследованиях варьировала от 0 до 35%, скорее всего, из-за разных критериев исключения и разных тест-систем для определения тропонина и пороговых значений. Кроме того, тропонинположительные пациенты с большей вероятностью имели ишемические изменения на электрокардиограмме (ОШ 3,0; 95% ДИ 1,5–6,2) и повышенный риск смерти (ОШ 2,9; 95% ДИ 1,7–4,8) по сравнению с теми пациентами, у которых повышение тропонина отсутствовало [45].

Механизмы повышения кардиальных тропоинов при инсультах и субарахноидальных кровоизлияниях до конца не установлены. Было выдвинуто предположение, что повышенные уровни сывороточного тропонина при остром инсульте обусловлены повреждением миокарда, вызванным симпатoadренальной активацией. Для проверки этой гипотезы M. Barber с соавт. провели исследование, в котором у пациентов с острым ишемическим инсультом ($n=222$) определяли концентрацию тропонина I и адреналина в сыворотке крови. У 20% пациентов наблюдалось повышение тропонина I выше референтного предела ($>0,2$ мкг/л). Тропонин-позитивные пациенты имели более высокие уровни адреналина (в среднем 0,27 против 0,17 нмоль/л; $p=0,0002$), и их электрокардиограммы с большей вероятностью имели признаки ишемии, напоминающие ОИМ. Тем самым авторы пришли к заключению, что активация симпатoadренальной системы при остром инсульте является важным фактором повреждения миокарда [46].

Частота инсультов заметно увеличивается после ОИМ, особенно в ранние сроки. Степень ишемического повреждения головного мозга и локализация инсульта влияет на прогноз пациентов. У пациентов, выживших после инсульта, сердечно-сосудистые заболевания являются основными причинами долгосрочной смерти [47]. Некоторые исследователи полагают, что основным механизмом повышения тропоинов при инсульте является ишемия миокарда [48]. Однако, по данным других исследований, указанный механизм не может в полной мере объяснить повышение тропоинов при инсульте. Так, нарушения кровоснабжения по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда не были более частыми/выраженными у пациентов с инсультом и повышенными уровнями тропоинов при сравнении с теми

пациентами с острым инсультом, у которых концентрация тропонинов была в норме. Другие исследователи считают, что основными механизмами повышения тропонинов при инсульте являются почечная и сердечная недостаточность [49].

При инсультах и субарахноидальных кровоизлияниях отмечается систолическая дисфункция левого желудочка. У пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями и нарушениями движения стенок не наблюдалось дефектов перфузии при сцинтиграфии миокарда и не отмечено никаких нарушений на коронарографии. Нарушения движения стенок были обратимыми [50, 51]. Систолическая дисфункция левого желудочка у людей с субарахноидальными кровоизлияниями связана с нормальной перфузией миокарда и аномальной симпатической иннервацией. Эти результаты могут быть объяснены чрезмерным выделением норэпинефрина из симпатических окончаний миокарда, которые могут повредить как кардиомиоциты, так и сами нервные окончания [51].

Основной причиной ишемического инсульта считается мерцательная аритмия. По данным I. Beaulieu-Boire и соавт., повышенные уровни тропонина I являются предикторами возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с острым ишемическим инсультом или транзиторными ишемическими атаками. У тропонинположительных пациентов при 24-часовом мониторинге электрокардиограммы по Холтеру фибрилляция возникла чаще, чем у лиц с нормальными уровнями тропонина (34,7 против 9,7%; $p=0,004$) [52].

Постоянно повышенные сывороточные уровни высокочувствительных тропонинов, превышающие 99-й перцентиль, могут свидетельствовать о хроническом повреждении миокарда. Исследователи L. Ryden и соавт. изучили связь между хроническим повреждением миокарда и инсультом. Из 19 640 человек хроническое повреждение миокарда ($hs-TnT >14$ нг/л) было зарегистрировано в 7,9% случаев. У пациентов с хроническим повреждением миокарда ($hs-TnT >14$ нг/л) риск инсульта увеличивается в 4 раза по сравнению с лицами, имеющими концентрацию $hs-TnT$ менее 5 нг/л [53].

Тропонины при тромбоэмболии легочной артерии

Легочная эмболия является нередкой причиной элевации тропонинов. При этом примерно у 50% пациентов возникают «коронароподобные» боли, что обуславливает трудности и ошибки дифферен-

циальной диагностики [54]. Основным механизмом высвобождения тропонинов из кардиомиоцитов при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) окончательно не установлен. Острые деформации правого желудочка в ответ на увеличенное сопротивление легочной артерии могут приводить к повышению тропонинов при ТЭЛА. Так, T. Meyer и соавт. отметили, что 62,5% пациентов с дилатацией правого желудочка имели повышенный уровень тропонина I, в то время как 28,6% тропонинположительных пациентов имели нормальный диаметр правого желудочка. Повышенный тропонин был значительно связан с дилатацией правого желудочка ($p=0,009$). Кроме того, у пациентов с повышенным тропонином I оказалось значительно большее количество сегментарных дефектов при сканировании легких при помощи вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии по сравнению с тропонинотрицательными пациентами ($p=0,0002$) [55].

Другим объяснением повышенного уровня тропонинов при ТЭЛА может быть гипоксемия из-за несоответствия перфузии и вентилиции. У некоторых пациентов, умерших от массивной ТЭЛА, при вскрытии были обнаружены изолированные инфаркты правого желудочка с интактными коронарными артериями [56].

В исследовании [57] показано, что кинетика высвобождения тропонина T при инфаркте миокарда и ТЭЛА значительно отличается. Так, пиковые концентрации тропонина T были ниже, чем при ОИМ. Тропонин T циркулировал в повышенных концентрациях при ТЭЛА гораздо менее продолжительное время (30–40 ч), чем при ОИМ (более 120 ч). На основании этих данных исследователи предположили, что механизм повреждения миокарда и выхода тропонинов у пациентов с ТЭЛА отличаются от такового у пациентов с ОИМ [57].

Некоторые исследователи считают, что механизм высвобождения тропонинов при ТЭЛА зависит от степени ее тяжести. При легкой ТЭЛА высвобождение тропонинов осуществляется из цитозольного пула, тогда как при среднетяжелой и массивной ТЭЛА возникает необратимая ишемия и гибель кардиомиоцитов. По данным E. Giannitsis и соавт., повышение сердечных тропонинов зависит от объема поражения сосудистого русла легких: при массивной ТЭЛА тропонин повышен у 50% пациентов, при субмассивной — примерно у 35%, а при немассивной ТЭЛА — практически не происходит. Смертность в стационаре, кардиогенный шок и необходимость в реанимации были более

распространены у пациентов с повышенным значением сТnT. Тропонин-положительные пациенты чаще нуждались в инотропной поддержке и искусственной вентиляции легких [58].

Согласно объемному метаанализу С. Becattini с соавт. (20 исследований; 1985 пациентов), повышенные уровни тропонинов были в значительной степени связаны со смертностью в краткосрочный период (в стационаре или в течение последующих 30 дней) (ОШ 5,24; 95% ДИ 3,28–8,38), смертью в результате ТЭЛА (ОШ, 9,44; 95% ДИ 4,14–21,49) и с неблагоприятными исходами (ОШ 7,03; 95% ДИ 2,42–20,43) [59].

В другом метаанализе (9 исследований; 1366 нормотензивных пациентов с острой симптоматической ТЭЛА) повышенные уровни тропонинов у пациентов увеличивали вероятность смерти в краткосрочный период в 4,26 раза [60].

Исследователи J. Kim и соавт. предлагают использовать соотношение D-димеры / тропонин I для дифференциальной диагностики ТЭЛА и ОИМ. Авторами проведено ретроспективное исследование, которое включило 771 пациента с инфарктом миокарда и 233 — с острой ТЭЛА. Повышение D-димеров зафиксировано примерно у половины (49,5%) пациентов с инфарктом миокарда, а концентрация сТnI была повышена у 38,6% пациентов с ТЭЛА. Пороговые значения для дифференциации ТЭЛА и инфаркта миокарда составили 1,12 мг/л для D-димера (чувствительность 81,1%, специфичность 70,2%) и 0,72 нг/мл для сТnI (чувствительность 80,6%, специфичность 78,9%). А при использовании значения отношения D-димеры / сТnI >1,82 в дифференциальной диагностике ТЭЛА от инфаркта миокарда чувствительность и специфичность были значительно выше диагностической ценности отдельных маркеров и составили 93,3 и 86,6% соответственно. При использовании данного соотношения можно избежать такого инвазивного исследования, как коронарография [61].

Ложноположительные тропонины

В некоторых случаях повышенные концентрации тропонинов не могут быть объяснены, несмотря даже на тщательное клиническое обследование. Такие случаи называются ложноположительными и чаще всего связаны со следующими причинами: гетерофильными антителами, ревматоидным фактором, щелочной фосфатазой, перекрестными реакциями с тропонинами скелетных мышц и др. [62–65].

Гетерофильные антитела генерируются В-лимфоцитами в ответ на воздействие антигенов: контакт с животными антигенами (мыши, кролики и др.), переливание крови, вакцинация и использовании моноклональных антител в лечении онкологических заболеваний. В систематическом литературном анализе G. Lippi и соавт. дается описание 16 оригинальных работ, в которых продемонстрировано влияние гетерофильных антител на концентрацию сердечных тропонинов. Частота интерференции колеблется от 0,1 до 3,0% и является практически непредсказуемой, может затронуть как тропонин I, так и тропонин T тест-системы любого производителя [62]. Механизм ложного повышения тропонинов при действии гетерофильных антител обусловлен их способностью перекрестно взаимодействовать с диагностическими антителами, входящими в состав иммуноанализа. Ложноположительный результат определения тропонина является напоминанием о том, что, хотя тропонин I играет важную роль в диагностике ОИМ, он не должен быть единственным критерием для установления данного диагноза. В клиническом случае сообщается о значительном завышении тропонина I (Beckman Access, США) у пациента, поступившего с болью в груди (41 нг/мл при норме 0,5). При тщательном клиническом обследовании врач-клиницисты исключили у пациента ОИМ и предположили наличие ложноположительного результата. В пользу данного предположения также свидетельствовали отрицательные значения тропонина I, измеренные на нескольких других коммерческих наборах (Abbott, Bayer, Roche). Впоследствии в лаборатории производителей Beckman Coulter (США) окончательно установлен факт влияния на результат анализа гетерофильных антител. После добавления реагента-блокатора гетерофильных антител произошло снижение концентрации тропонина I до нормальных значений [63].

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.) основной причиной ложнозавышенных тропонинов является ревматоидный фактор. По данным А. Al-Awadhi и соавт., у 5 из 50 пациентов с серопозитивным ревматоидным артритом концентрация тропонина I была выше 0,1 нг/мл (диагностический порог для ОИМ), тогда как ни у одного пациента с серонегативным ревматоидным артритом концентрация тропонина I не превышала референтного предела. Однофакторный регрессионный анализ показал наличие взаимосвязи

между концентрациями тропонина I и ревматоидного фактора ($r=0,35$; $p<0,02$) [64].

Иммуноанализы, использующие щелочную фосфатазу в качестве компонента иммунохимической реакции, подвержены влиянию эндогенной щелочной фосфатазы [65]. Впервые о влиянии щелочной фосфатазы на концентрацию тропонина сообщили A. Dasgupta и соавт. При активности щелочной фосфатазы 46 Ед/л концентрация тропонина I в образце сыворотки крови была 0,5 нг/мл. Затем исследователи добавляли к сыворотке растворы с щелочной фосфатазой, чтобы повысить активность данного фермента и оценить влияние на концентрацию тропонина. При активности щелочной фосфатазы 129 Ед/л концентрация тропонина I повысилась до 4,3 нг/мл. Дальнейшее повышение активности щелочной фосфатазы до 222,913 Ед/л также сопровождалось ростом концентрации тропонина I до 9,4 и 40,1 нг/мл соответственно [66]. Другие тест-системы, в которых щелочная фосфатаза не используется в качестве компонента иммунохимической реакции, не подвержены данному влиянию. В недавнем исследовании R. Marinheiro и соавт. также доказано, что причиной ложноположительного результата тропонина I у пациента была щелочная фосфатаза [67].

Перекрестные реакции коммерческих (диагностических) антител к кардиальным тропонинам со скелетными изоформами тропонинов считались частым явлением для самых первых иммунотестов I и II поколения, которые на данный момент практически не используются в клинической практике. Недавно группа австрийских исследователей под руководством J. Schmid сообщила о повышении высокочувствительных тропонинов T и I у пациентов со скелетными миопатиями. Hs-cTnT оказался повышен у 68,9% пациентов с миопатиями, а hs-cTnI — у 4,1%. Значения hs-cTnT тесно коррелировали с креатинкиназой и миоглобином ($r=0,679$ и $0,786$ соответственно; $p<0,001$). Экспрессию сердечных изоформ тропонинов в скелетных мышцах, о которых сообщали в некоторых работах, данные ученые не обнаружили. Наиболее вероятной причиной повышения hs-cTnT и hs-cTnI, по мнению авторов, была перекрестная реакция [68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с некоронарогенными заболеваниями (почечная недостаточность, миокардиты, эндокардиты, сепсис, инсульт, субарахноидальные кровоизлияния, тромбоэмболия легочной артерии) повышение сердечных тропонинов

происходит очень часто, что следует учитывать в клинической практике при проведении дифференциальной диагностики. При неправильной интерпретации результата пациенту может быть нанесен вред в виде некорректного лечения и его последствий. Кардиальные тропонины при данных некоронарогенных патологиях являются ценными прогностическими биомаркерами. Конкретные механизмы повышения тропонинов окончательно не установлены, что нуждается в дальнейшем изучении. Отдельного внимания также заслуживают ложноположительные причины повышения сердечных тропонинов. Устранение механизмов, ведущих к ложноположительным результатам, является предметом дальнейших исследований.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

А.М. Чаулин — получение и анализ литературных данных, написание статьи, редактирование статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание; Л.С. Карслян, Д.В. Дупляков — редактирование статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дупляков Д.В., Чаулин А.М. Мутации сердечных тропонинов, ассоциированные с кардиомиопатиями // *Кардиология: новости, мнения, обучение*. — 2019. — Т.7. — №3. — С. 8–17. [Duplyakov DV, Chauhin AM. Mutations of heart troponines, associated with cardiomyopathies. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019;7(3):8–17. (In Russ.)). doi: 10.24411/2309-1908-2019-13001.
2. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, et al.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237–269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
3. Вельков В.В. Революция в кардиологии; высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: «тропонин-отрицательных» больше нет // *Клинико-лабораторный консиллиум*. — 2011. — №4. — С. 24–43. [Velkov VV. The revolution in cardiology — high sensitive measurement of the cardiac troponins: no any “troponin negative”. *Kliniko-laboratornyy konsilium*. 2011;(4):24–43. (In Russ.)]
4. Lazzarino AI, Hamer M, Gaze D, et al. The association between cortisol response to mental stress and high sensitivity cardiac troponin T plasma concentration in healthy adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1694–1701. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.070.
5. Rifai N, Douglas PS, O'Toole M, et al. Cardiac troponin T and I, echocardiographic [correction of electrocardiographic] wall

- motion analyses, and ejection fractions in athletes participating in the Hawaii Ironman Triathlon. *Am J Cardiol.* 1999;83(7):1085–1089. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00020-x.
6. Richardson AJ, Leckie T, Watkins ER, et al. Post marathon cardiac troponin T is associated with relative exercise intensity. *J Sci Med Sport.* 2018;21(9):880–884. doi: 10.1016/j.jsams.2018.02.005.
 7. White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(24):2406–2408. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.029.
 8. Katrukha IA, Kogan AE, Vylegzhanina AV, et al. Thrombin-mediated degradation of human cardiac troponin T. *Clin Chem.* 2017;63(6):1094–1100. doi: 10.1373/clinchem.2016.266635
 9. Zahran S, Figueiredo VP, Graham MM, et al. Proteolytic digestion of serum cardiac troponin I as marker of ischemic severity. *J Applied Laboratory Med.* 2018;3(3):1–6. doi: 10.7939/R30K26R76.
 10. Katrukha IA, Kogan AE, Vylegzhanina AV, et al. Full-size cardiac troponin I and its proteolytic fragments in blood of patients with acute myocardial infarction: antibody selection for assay development. *Clin Chem.* 2018;64(7):1104–1112. doi: 10.1373/clinchem.2017.286211.
 11. Ziebig R, Lun A, Hoher B, et al. Renal elimination of troponin T and troponin I. *Clin Chem.* 2003;49(7):1191–1193. doi: 10.1373/49.7.1191.
 12. Ellis K, Dreisbach AW, Lertora J. Plasma elimination of cardiac troponin I in end-stage renal disease. *South Med J.* 2001;94(10):993–996. doi: 10.1097/00007611-200194100-00011.
 13. Dubin RF, Li Y, He J, et al. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *BMC Nephrol.* 2013;14:229. doi: 10.1186/1471-2369-14-229.
 14. Pervan P, Svagusa T, Prkacin I, et al. Urine high-sensitive troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae.* 2017;13(3):62–64. doi: 10.22514/SV133.062017.13.
 15. Ricchiutti V, Apple FS. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. *Clin Chem.* 1999;45(12):2129–2135.
 16. Haller C, Zehelein J, Remppis A, et al. Cardiac troponin T in patients with end stage renal disease: Absence of expression in truncal skeletal muscle. *Clin Chem.* 1998;44(5):930–938.
 17. Wang Q, Michiue T, Ishikawa T, et al. Combined analyses of creatine kinase MB, cardiac troponin I and myoglobin in pericardial and cerebrospinal fluids to investigate myocardial and skeletal muscle injury in medicolegal autopsy cases. *Leg Med (Tokyo).* 2011;13(5):226–232. doi: 10.1016/j.legalmed.2011.05.002.
 18. Бунин В.А., Козлов К.Л., Линькова Н.С., Пальцева Е.М. Повышение концентрации тропонина-1 в слюне пациентов с ишемической болезнью сердца коррелирует со стадией развития заболевания // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* — 2017. — Т.6. — №4. — С. 13–14. [Bunin VA, Kozlov KL, Linkova NS, Palteva EM. An increase in troponin-I concentration in the saliva of patients with coronary heart disease correlates with the stage of disease development. *Kompleksnyye problemy serdечно-sosudistykh zabolevaniy.* 2017;6(S4):13–14. (In Russ.)].
 19. Mirzaii-Dizgah I, Riahi E. Salivary troponin I as an indicator of myocardial infarction. *Indian J Med Res.* 2013;138(6):861–865.
 20. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med.* 2005;142(9):786–791. doi: 10.7326/0003-4819-142-9-200505030-00015.
 21. Zellweger MJ, Schaer BA, Cron TA, et al. Elevated troponin levels in absence of coronary artery disease after supraventricular tachycardia. *Swiss Med Wkly.* 2003;133(31–32):439–441. doi: 2003/31/smw-10288.
 22. Bakshi TK, Choo MK, Edwards CC, et al. Causes of elevated troponin I with a normal coronary angiogram. *Intern Med J.* 2002;32(11):520–525. doi: 10.1046/j.1445-5994.2002.00270.x.
 23. Bukkapatnam RN, Robinson M, Turnipseed S, et al. Relationship of myocardial ischemia and injury to coronary artery disease in patients with supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 2010;106(3):374–377. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.03.035.
 24. Ben Yedder N, Roux JF, Paredes FA. Troponin elevation in supraventricular tachycardia: primary dependence on heart rate. *Can J Cardiol.* 2011;27(1):105–109. doi: 10.1016/j.cjca.2010.12.004.
 25. Xue F, Jiang TB, Jiang B, et al. Cardiac troponin I elevation with supraventricular tachycardia: two case reports and review of the literature. *BMC Res Notes.* 2014;7:136. doi: 10.1186/1756-0500-7-136.
 26. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(5):1354–1359. doi: 10.1016/S0735-1097(97)00317-3.
 27. Soongswang J, Durongpisitkul K, Nana A, et al. Cardiac troponin T: a marker in the diagnosis of clinically suspected acute myocarditis and chronic dilated cardiomyopathy in children. *Pediatr Cardiol.* 2005;26(1):45–49. doi: 10.1007/PL00021005.
 28. Soongswang J, Durongpisitkul K, Ratanarapee S, et al. Cardiac troponin T: its role in the diagnosis of clinically suspected acute myocarditis and chronic dilated cardiomyopathy in children. *Pediatr Cardiol.* 2002;23(5):531–535. doi: 10.1007/s00246-004-0677-6.
 29. Dancea AB. Myocarditis in infants and children: a review for the paediatrician. *Paediatr Child Health.* 2001;6(8):543–545. doi: 10.1093/pch/6.8.543.
 30. Chang YJ, Hsiao HJ, Hsia SH, et al. Analysis of clinical parameters and echocardiography as predictors of fatal pediatric myocarditis. *PLoS One.* 2019;14(3):e0214087. doi: 10.1371/journal.pone.0214087.
 31. Ukena C, Kindermann M, Mahfoud F, et al. Diagnostic and prognostic validity of different biomarkers in patients with suspected myocarditis. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(9):743–751. doi: 10.1007/s00392-014-0709-z.
 32. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Особенности метаболизма сердечных тропонинов (обзор литературы) // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* — 2019. — Т.8. — №4. — С. 103–115. [Chaulin AM, Karslyan LS, Grigorieva EV, Nurbaltaeva DA, Duplyakov DV. Metabolism of cardiac troponins (literature review). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019;8(4):103–115. (In Russ.)]. DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115.
 33. Matsumori A, Shimada T, Hattori H, et al. Autoantibodies against cardiac troponin I in patients presenting with myocarditis. *CVD Prevention Control.* 2011;6(2):41–46. doi: 10.1016/j.cvdpc.2011.02.004.
 34. Eriksson S, Hellman J, Pettersson K. Autoantibodies against cardiac troponins. *N Engl J Med.* 2005;352(1):98–100. doi: 10.1056/NEJM200501063520123.
 35. Tsenovoy P, Aronow WS, Joseph J, Kopacz MS. Patients with infective endocarditis and increased cardiac troponin I levels have a higher incidence of in-hospital mortality and valve replacement than those with normal cardiac troponin I levels. *Cardiology.* 2009;112(3):202–204. doi: 10.1159/000149573.
 36. Purcell JB, Patel M, Khera A, et al. Relation of troponin elevation to outcome in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 2006;101(10):1479–1481. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.01.031.
 37. Imazio M, Demichelis B, Cecchi E, et al. Cardiac troponin I in acute pericarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(12):2144–2148. doi: 10.1016/j.jacc.2003.02.001.
 38. Bessiere F, Khenifer S, Dubourg J, et al. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2013;39(7):1181–1189. doi: 10.1007/s00134-013-2902-3.
 39. Sharma AC. Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Shock.* 2007;28(3):265–269. doi: 10.1097/01.shk.0000235090.30550.fb.
 40. Kumar A, Kumar A, Paladugu B, et al. Transforming growth factor-beta 1 blocks in vitro cardiac myocyte depression induced by tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and human septic shock serum. *Crit Care Med.* 2007;35(2):358–364. doi: 10.1097/01.CCM.0000254341.87098.A4.
 41. Wilhelm J, Hettwer S, Schuermann M, et al. Elevated troponin in septic patients in the emergency department: frequency, causes, and prognostic implications. *Clin Res Card.* 2014;103(7):561–567. doi: 10.1007/s00392-014-0684-4.
 42. Rosjo H, Varpula M, Hagve TA, et al. Circulating high-sensitive troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. *Int Care Med.* 2011;37(1):77–85. doi: 10.1007/s00134-010-2051-x.

43. Jensen JK, Kristensen SR, Bak S, et al. Frequency and significance of troponin T elevation in acute ischemic stroke. *Am J Cardiol.* 2007;99(1):108–112. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.07.071.
44. Sandhu R, Aronow WS, Rajdev A, et al. Relation of cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage. *Am J Cardiol.* 2008;102(5):632–634. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.04.036.
45. Kerr G, Ray G, Wu O, et al. Elevated troponin after stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2009;28(3):220–226. doi: 10.1159/000226773.
46. Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW, et al. Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(4):260–266. doi: 10.1159/000098325.
47. Dixit S, Castle M, Velu RP, et al. Cardiac involvement in patients with acute neurologic disease: confirmation with cardiac troponin I. *Arch Intern Med.* 2000;160(20):3153–3158. doi: 10.1001/archinte.160.20.3153.
48. Fure B, Bruun Wyller T, Thommessen B. Electrocardiographic and troponin T changes in acute ischaemic stroke. *J Intern Med.* 2006;259(6):592–597. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01639.x.
49. Jensen JK, Atar D, Mickley H. Mechanism of troponin elevations in patients with acute ischemic stroke. *Am J Cardiol.* 2007;99(6):867–870. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.10.052.
50. Banki NM, Kopelnik A, Dae MW, et al. Acute neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Circulation.* 2005;112(21):3314–3319. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.558239.
51. Kono T, Morita H, Kuroiwa T, et al. Left ventricular wall motion abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage: neurogenic stunned myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(3):636–640. doi: 10.1016/0735-1097(94)90008-6.
52. Beaulieu-Boire I, Leblanc N, Berger L, Boulanger JM. Troponin elevation predicts atrial fibrillation in patients with stroke or transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(7):978–983. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.01.008.
53. Ryden L, Roos A, Holzmann MJ. Chronic myocardial injury and risk for stroke. *Am J Med.* 2019;132(7):833–839. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.01.027.
54. Разин В.А., Сапожников А.Н., Мазурова О.В., Гимаев Р.Х. Тромбоэмболия легочной артерии: особенности диагностики и лечения в условиях отделения острого коронарного синдрома // *Ульяновский медико-биологический журнал.* — 2012. — №1. — С. 13–16. [Razin VA, Sapozhnikov AN, Mazurova OV, Gimaev RH. Pulmonary embolism: features diagnosis and treatment in the office of acute coronary syndrome. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal.* 2012;(1):13–16. (In Russ.)]
55. Meyer T, Binder L, Hruska N, et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(5):1632–1636. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00905-0.
56. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez Onsurbe P, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 1988;9(5):534–540. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a062540.
57. Muller-Bardorff M, Weidtmann B, Giannitsis E, et al. Release kinetics of cardiac troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism. *Clin Chem.* 2002;48(4):673–675.
58. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kuroski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation.* 2000;102:211–217. doi: 10.1161/01.CIR.102.2.211.
59. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2007;116(4):427–433. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.680421.
60. Jimenez D, Uresandi F, Otero R, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2009;136(4):974–982. doi: 10.1378/chest.09-0608.
61. Kim JY, Kim KH, Cho JY, et al. D-dimer/troponin ratio in the differential diagnosis of acute pulmonary embolism from non-ST elevation myocardial infarction. *Korean J Intern Med.* 2019;34(6):1263–1271. doi: 10.3904/kjim.2018.153.
62. Lippi G, Aloe R, Meschi T, et al. Interference from heterophilic antibodies in troponin testing. Case report and systematic review of the literature. *Clin Chim Acta.* 2013;426:79–84. doi: 10.1016/j.cca.2013.09.004.
63. Lum G, Solarz DE, Farney L. False positive cardiac troponin results in patients without acute myocardial infarction. *Lab Med.* 2006;37(9):546–550. doi: 10.1309/T94UUXJT3TX5Y9W2.
64. Al-Awadhi AM, Olusi S, Hasan EA, Abdullah A. Serum concentrations of cardiac troponin-I in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, primary Sjogren's syndrome and Graves' disease. *Singapore Med J.* 2007;48(9):847–849.
65. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека // *Кардиология.* — 2019. — Т.59 — №11. — С. 66–75. [Chaulin AM, Karslyan LS, Bazyuk EV, Nurbaltaeva DA, Duplyakov DV. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiya.* 2019;59(11):66–75. (In Russ.)]. DOI:10.18087/cardio.2019.11.n414
66. Dasgupta A, Chow L, Wells A, Datta P. Effect of elevated concentration of alkaline phosphatase on cardiac troponin I assays. *J Clin Lab Anal.* 2001;15(4):175–177. doi: 10.1002/jcla.1023.
67. Marinheiro R, Amador P, Parreira L, et al. False positive troponin I rendering two admissions for “recurrent acute myopericarditis”. *Open Cardiovasc Med J.* 2018;12:55–58. doi: 10.2174/1874192401812010055.
68. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, et al. Elevated cardiac troponin T in patients with skeletal myopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(14):1540–1549. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.070.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Чаулин Алексей Михайлович

аспирант/ассистент кафедры Самарского государственного медицинского университета; врач Самарского областного клинического кардиологического диспансера;

адрес: 443045, Самара, ул. Аэродромная, д. 43, **e-mail:** alekseymichailovich22976@gmail.com, **SPIN-код:** 1107-0875, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>

Карслян Лиля Степановна

к.м.н., доцент Самарского государственного медицинского университета, **тел.:** +7 (846) 373-70-64, **e-mail:** karslyan.l@yandex.ru, **SPIN-код:** 9209-1670

Дупляков Дмитрий Викторович

д.м.н., профессор Самарского государственного медицинского университета, **тел.:** +7 (846) 373-70-64, **e-mail:** duplyakov@yahoo.com, **SPIN-код:** 5665-9578, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6453-2976>