

НЕКОРОНАРОГЕННЫЕ ПРИЧИНЫ ПОВЫШЕНИЯ СЕРДЕЧНЫХ ТРОПОНИНОВ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

А.М. Чаулин^{1,2}, Ю.В. Григорьева¹, И.Н. Милютин^{1,3}, Д.В. Дупляков^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара;

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», Самара;

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Самарская городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова», Самара

Для цитирования: Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Милютин И.Н., Дупляков Д.В. Некоронарогенные причины повышения сердечных тропонинов в практике врача (литературный обзор) // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 49–61. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.49-61>

Поступила: 23.01.2020

Одобрена: 25.02.2020

Принята: 16.03.2020

■ Кардиальные изоформы тропонинов являются наиболее чувствительными и специфическими биомаркерами повреждения миокарда, с помощью новых высокочувствительных методов можно обнаружить очень незначительные повреждения сердечной мышцы. Однако повышенные уровни тропонинов свидетельствуют о повреждении сердца, но не определяют причину и механизм повреждения. Следовательно, повышение сердечных тропонинов характерно для многих болезненных состояний и не обязательно указывает на наличие острого инфаркта миокарда. В клинической практике интерпретация положительных тропонинов может быть сложной. В статье рассмотрены основные некоронарогенные причины повышения кардиальных тропонинов. В первой части обзора обсуждаются механизмы повышения и диагностическая ценность сердечных тропонинов при физической нагрузке, воспалительно-токсических повреждениях миокарда (эндокардиты, миокардиты, сепсис) и почечной недостаточности. Во второй части литературного обзора описаны механизмы повышения и диагностическое значение тропонинов при тромбоэмболии легочной артерии, расслаивающей аневризмы аорты, нейрогенных патологиях (инсульт, субарахноидальные кровоизлияния), лечении кардиотоксическими препаратами (химиотерапии). Отдельное внимание уделяется ложноположительным причинам элевации тропонинов.

■ **Ключевые слова:** тропонины; повреждение миокарда; физическая нагрузка; миокардит; эндокардит; перикардит; сепсис; почечная недостаточность.

NON-CORONAROGENIC CAUSES OF INCREASED CARDIAC TROPONINS IN THE PRACTICE OF PHYSICIANS (LITERATURE REVIEW)

A.M. Chaulin^{1,2}, Yu.V. Grigoryeva¹, I.N. Milyutin^{1,3}, D.V. Duplyakov^{1,2}

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia;

² Samara Regional Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov, Samara, Russia;

³ N.I. Pirogov Samara City Clinical Hospital No. 1, Samara, Russia

For citation: Chaulin AM, Grigoryeva YuV, Milyutin IN, Duplyakov DV. Non-coronarogenic causes of increased cardiac troponins in the practice of physicians (Literature review). *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(1-2):49-61. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.49-61>

Received: 23.01.2020

Revised: 25.02.2020

Accepted: 16.03.2020

■ Cardiac isoforms of troponins are the most sensitive and specific biomarkers of myocardial damage and new high-sensitivity methods can reveal very minor damages on the heart muscle. However, elevated troponin levels indicate cardiac damage, but do not define the cause of the damage. Therefore, cardiac troponin elevations are common in many disease states and do not necessarily indicate the presence of acute myocardial infarction. In clinical practice, interpretation of positive troponins may be challenging. In our article, we consider the main non-coronarogenic causes

of increased cardiac troponins. The first part of the review discusses the mechanisms of increase and the diagnostic value of cardiac troponins during physical exertion, inflammatory and toxic myocardial injuries (endocarditis, myocarditis, sepsis), and renal failure. The second part of the literature review describes the mechanisms of increase and the diagnostic value of troponins in pulmonary thromboembolism, dissecting aortic aneurysms, neurogenic pathologies (stroke, subarachnoid hemorrhages), and treatment with cardiotoxic drugs (chemotherapy). Special attention is paid to the false positive causes of elevation of troponins.

■ **Keywords:** troponins; myocardial damage; physical activity; myocarditis; endocarditis; pericarditis; sepsis; renal failure.

Введение

Наиболее специфичными и чувствительными среди всех известных биомаркеров для диагностики острого инфаркта миокарда считаются сердечные тропонины Т и I [4]. Тем не менее не стоит пренебрегать данными о возможности повышения кардиальных тропонинов при других заболеваниях. Накопление новых сведений о патофизиологических механизмах высвобождения тропонинов из кардиомиоцитов привело к тому, что в новом официальном документе, разработанном ведущими специалистами — *Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018)* — отдельно стали выделять термин «повреждение миокарда» [44]. Отсюда очевидно, что далеко не каждое повреждение миокарда, которое сопровождается повышением сывороточных уровней кардиоспецифических тропонинов, является острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Появление новых более чувствительных методов — *высокочувствительных иммуноанализов* для детекции тропонинов — привело к изменению некоторых представлений о биохимических особенностях молекулы тропонинов. Кардиальные тропонины определяются в крови всех здоровых людей в концентрации менее установленного 99 перцентиля («тропонин-отрицательных» людей больше нет») [3], что доказано во многих клинических исследованиях [44, 48]. После подобных работ кардиальные тропонины можно считать продуктами нормального метаболизма миокарда. Однако до сих пор точно не установлены механизмы высвобождения сердечных тропонинов из кардиомиоцитов здоровых пациентов. Многих исследователей беспокоит вопрос: каким образом происходит высвобождение кардиальных тропонинов из миокарда здоровых людей? Ряд авторов считают, что выход тропонинов в кровь у здоровых пациентов происходит вследствие постоянно происходящих процессов регенерации миокарда (обновления кардиомиоцитов) [8, 13, 17], маломасштабных (субклинических) некрозов и апоптозов, повышения проницаемости клеточных мембран

кардиомиоцитов из-за транзиторных эпизодов ишемии [17].

На данный момент можно выделить следующие основные механизмы высвобождения и/или повышения сердечных тропонинов в биологических жидкостях (см. таблицу).

Многие указанные механизмы высвобождения тропонинов малоизучены, и конкретный вклад в повышение тропонинов при физиологических состояниях (физическая нагрузка, стрессы и др.) и ряде патологических состояний пока точно не установлен.

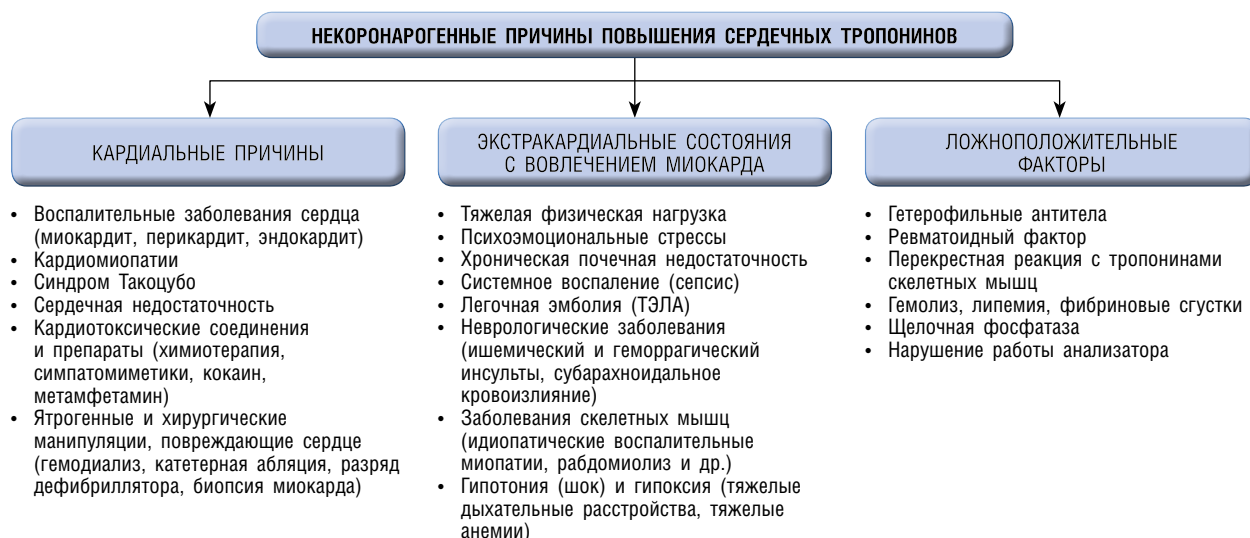
В соответствии с современными представлениями, повышение кардиальных тропонинов в биологических жидкостях человека, в частности, в крови, говорит об обратимом или необратимом повреждении кардиомиоцитов, но не объясняет этиопатогенез этого повреждения, которое может возникать как при ишемическом (коронарогенном) повреждении кардиомиоцитов — инфаркте миокарда, так и целом ряде некоронарогенных патологий (не связанных с инфарктом). При этом в некоторых случаях (например, нарушение почечной фильтрации, ложноположительные результаты) наблюдается элевация сывороточных уровней сердечных тропонинов даже при отсутствии повреждения кардиомиоцитов.

Установление всех причин и понимание механизмов повышения сердечных тропонинов при каждом конкретном заболевании имеет как теоретическую, так и практическую ценность, необходимую для совершенствования дифференциальной диагностики инфаркта миокарда от других состояний, сопровождающихся некоронарогенной и неишемической альтерацией кардиомиоцитов.

Исходя из современных литературных данных, основными некоронарогенными состояниями, которые сопровождаются элевацией сердечных тропонинов в биологических жидкостях, считаются: физическая нагрузка; воспалительно-токсическое повреждение кардиомиоцитов (перикардиты, эндокардиты, миокардиты и сепсис); тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА); расслаивающая аневризма аорты; кардиотоксичность; причины

Механизмы повышения тропонинов
Mechanisms of troponin increase

Механизм высвобождения/повышения	Комментарий	№ источника в списке литературы
Некроз клеток (ишемический, воспалительно-токсический)	При некрозе клеток происходит высвобождение содержимого цитоплазмы (саркоплазмы), в том числе тропониновых белков во внеклеточное пространство	[44]
Апоптоз кардиомиоцитов при сохранении целостности клеточной мембраны	Апоптоз клеток миокарда возникает как при кратковременной ишемии из-за активации ферментов каспаз, так и по неишемическим механизмам (при растяжении миокарда, усилении адренергической стимуляции через бета-адренорецепторы)	[47]
Процессы регенерации миокарда	В нескольких работах представлены доказательства существования незначительной регенерации кардиомиоцитов. Данный механизм объясняет присутствие тропонинов в крови всех здоровых людей	[8, 13, 17]
Увеличение проницаемости клеточной мембраны кардиомиоцитов	Проницаемость клеточной мембраны кардиомиоцитов увеличивается при растяжении и ишемии миокарда, вследствие активации протеолитических ферментов, которые, в свою очередь, повреждают мембраны клеток	[16]
Процессы внутри- и внеклеточной деградации тропонинов на более мелкие фрагменты	Внутриклеточное расщепление тропонинов на более мелкие фрагменты происходит при действии ферментов каспаз и кальпаина. Мелкие фрагменты способны проходить через интактную мембрану кардиомиоцита. В сыворотке крови человека идентифицировано несколько десятков фрагментов тропонина разной молекулярной массы. При ишемических процессах одновременно происходит как увеличение проницаемости клеточных мембран, так и деградация тропонинов на фрагменты. Данные механизмы объясняют повышенные концентрации тропонинов у пациентов со стенокардией	[14, 26]
Образование и высвобождение мембранных везикул	В исследованиях на гепатоцитах и кардиомиоцитах <i>in vitro</i> при помощи электронной микроскопии показано, что при начальных стадиях ишемии в отсутствие некроза на поверхности клеточной мембраны образуются везикулы (пузырьки), внутри которых находятся цитоплазматические белки, в том числе и тропонины. Высвобождение тропонинов происходит при разрыве этих пузырьков на поверхности кардиомиоцита	[39]
Высвобождение цитозольного пула сердечных тропонинов	Цитоплазматический (свободный) пул тропонинов составляет 5–7 % от всей массы тропонинов внутри кардиомиоцита. Цитозольная фракция тропонинов свободно располагается в цитоплазме и не участвует в сокращении. Данная фракция первой выходит в кровоток при патологических состояниях. Многие исследователи считают, что при интенсивных физических нагрузках также происходит высвобождение цитозольного пула тропонинов	[23]
Ложноположительные результаты	Основными причинами ложнозавышенных результатов являются гетерофильные антитела, ревматоидный фактор, гемолиз, щелочная фосфатаза, биотин	[11, 28]



Классификация некоронарогенных причин элевации тропонинов

Classification of non-coronarogenic causes of troponin elevation

хронического повышения тропонинов (кардиомиопатии, сердечная недостаточность, почечная недостаточность); ложноположительные случаи (гетерофильные антитела, перекрестные (неспецифические) реакции коммерческих антител (направленных на сердечные тропонины) с тропонинами скелетной мускулатуры при рабдомиолизе и различных миопатиях) и др. (см. рисунок).

Применение высоко- и ультрачувствительных иммуноанализов для определения тропонинов и ускоренных алгоритмов диагностики регламентируется в Четвертом универсальном определении инфаркта миокарда. Ускоренные алгоритмы диагностики (0 → 1 ч, 0 → 3 ч) — определение концентрации тропонинов сразу при поступлении в стационар и затем в течение 1 и 3 ч — позволяют раньше поставить или исключить диагноз ОИМ. Ранняя постановка диагноза способствует раннему началу правильной (адекватной) терапии и улучшению дальнейшего прогноза, а раннее исключение диагноза позволяет раньше выписывать пациентов, не нуждающихся в лечении, наблюдении, и значительно сократить экономические расходы [44].

По данным недавнего исследования A. Anand et al. [5], оценившего всемирную распространенность основных биомаркеров для диагностики ОИМ в рутинной клинической практике, было отмечено, что сердечные тропонины используются в 96 % всех учреждений, при этом 41 % учреждений уже перешли на высокочувствительное измерение тропонинов. Однако при этом многие исследователи отмечают, что улучшение тропониновых иммуноанализов имеет не только

положительные аспекты (ускорение диагностики ОИМ и улучшение прогноза пациентов), но и отрицательную сторону, а именно снижение специфичности, что выражается более частыми случаями повышенных тропонинов при отсутствии инфаркта миокарда, а это способствует ошибочным диагнозам и гипердиагностике ОИМ [2].

Высокочувствительные методы расширили список патологических состояний, сопровождающихся элевацией тропонинов. Среди них, к примеру, часто встречающиеся в повседневной жизни психозомоциональные стрессы. A. Lazzarino et al. [22] впервые отметили взаимосвязь между психозомоциональным напряжением (концентрацией гормона кортизола) и повышенными уровнями тропонина Т, измеренного высокочувствительной тест-системой (Roche Diagnostics). Исследование было выполнено на большой выборке пациентов (n = 508) без признаков поражения коронарных артерий.

Кроме того, у большого количества пациентов с повреждением миокарда (при физической нагрузке, миокардитах, сепсисе, ТЭЛА и др.) при использовании высокочувствительных анализов стали регистрироваться завышенные тропонины. Так, в своей работе A. Mingels et al. [27] определяли концентрацию кардиальных тропонинов у 85 марафонцев при помощи умеренно чувствительных (сTnT) и высокочувствительных иммуноанализов (hs-cTnT) до старта, после финиша и через 24 ч после забега. После финиша уровень hs-cTnT оказался повышен у 86 % участников марафона, тогда как сTnT повысился только у 45 % бегунов. Степень повышения тропонинов доходила до

10 раз по сравнению с верхним референтным пределом. Между концентрациями hs-cTnT и cTnT на финише зафиксирована тесная и достоверная корреляция ($r = 0,955$; $p < 0,001$). При использовании множественного регрессионного анализа показано, что более высокие уровни сердечных тропонинов выявлялись у бегунов с большим возрастом и меньшим спортивным опытом.

Это необходимо принять во внимание, поскольку в данном случае затрудняется дифференциальная диагностика, увеличивается количество ошибок и случаев гипердиагностики ОИМ. Ошибочные диагнозы неизбежны в практической деятельности у тех врачей, которые будут полагаться на одни только лабораторные данные.

Ниже нами обсуждаются механизмы повышения и диагностическая ценность сердечных тропонинов при различных некоронарогенных состояниях.

Физическая нагрузка

Повышение тропонинов при тяжелых и/или длительных физических нагрузках отмечено в многочисленных исследованиях. При этом первоначально некоторые исследователи полагали, что основным механизмом, виновным в элевации тропонинов, являются перекрестные реакции с тропонинами скелетных мышц. N. Rifai et al. [35] обнаружили повышение тропонина Т у 26 % спортсменов после триатлона (плавание 3,9 км → велогонка 180,2 км → бег 42,2 км), при этом у спортсменов, занявших призовые места, зафиксированы наиболее высокие концентрации. Между временем финиширования и значениями cTnT наблюдалась достоверная корреляция ($r = -0,65$; $p < 0,01$). Также произошло снижение фракции выброса на 24 % (по данным эхокардиографии) при сравнении с показателями до старта ($p < 0,002$). Исходя из полученных результатов, исследователи сделали вывод, что подобная нагрузка является чрезмерной и приводит к повреждению миокарда.

J. Scherr et al. [38] сообщили, что концентрация hs-cTnT после марафона повышается примерно в 10 раз по сравнению с показателями до старта (с 0,00361 нг/мл до 0,031 нг/мл), а полная нормализация уровней hs-cTnT происходит через 72 ч после финиша.

В недавнем исследовании A.J. Richardson et al. [34] также отмечен значимый подъем уровней hs-cTnT (более чем в 10 раз) у 52 марафонцев в Брайтоне (Великобритания). Уровни hs-cTnT, измеренные за два дня до забега и сразу после финиша, составили $5,60 \pm 3,27$ нг/л

и $74,52 \pm 30,39$ нг/л соответственно ($p < 0,001$). Исследователи также отметили, что величина прироста hs-cTnT связана с интенсивностью физической нагрузки относительно дыхательного порога, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и максимального потребления кислорода.

Механизмы повышения и диагностическое значение тропонинов при физических нагрузках противоречивы, что требует их дальнейшего исследования и обсуждения. Некоторые исследователи придерживаются мнения, что длительные/тяжелые физические нагрузки приводят к гибели кардиомиоцитов путем маломасштабных некротических и апоптотических процессов. Повреждение и постепенная гибель кардиомиоцитов вызывает гипертрофию миокарда, однако ее возможности ограничены. Тем самым частые и чрезмерные нагрузки, имеющие место у спортсменов, повышают вероятность возникновения сердечной недостаточности из-за декомпенсации (истощения клеточных и тканевых резервов миокарда) в течение их жизни. Исходя из этого, кардиальные тропонины имеют перспективы использования для нормирования допустимых физических нагрузок в спортивной медицине. Наибольшую ценность при этом имеют высокочувствительные иммуноанализы из-за значительно более высокой детектирующей способности, позволяющей выявлять даже самые незначительные повреждения миоцитов.

Другим предполагаемым механизмом повышения тропонинов при физической нагрузке является высвобождение цитозольного пула тропонинов из кардиомиоцитов вследствие транзиторной ишемии миокарда. Ишемия миокарда в данном случае возникает при интактных коронарных артериях в результате нарушения равновесия между доставкой и потребностью в кислороде. Потребление кислорода и нутриентов (глюкозы, жирных кислот, аминокислот и др.) миокардом при тяжелых нагрузках значительно повышается, и даже интактные коронарные артерии не способны обеспечить кардиомиоциты всем необходимым. При этом возникает обратимое повреждение кардиомиоцитов. Одним из аргументов в пользу этого довода является кинетика уровней тропонинов. Так, при инфаркте миокарда длительность циркуляции тропониновых белков (диагностическое окно) составляет 1–2 недели, тогда как даже при чрезмерной физической нагрузке время циркуляции сердечных тропонинов составляет в среднем 1–3 суток. Вторым аргументом в пользу обратимости миокардиального

повреждения являются данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием препаратами гадолиния: данный метод, в соответствии с современным развитием науки, является идеальным для визуализации воспаления и фиброза миокарда. R. O'Hanlon et al. [29] визуализировали ткань миокарда 17 спортсменов (11 из них имели повышенные уровни cTnI) посредством МРТ и не обнаружили никаких признаков некро-склеротических изменений.

Стресс-электрокардиография (стресс-ЭКГ) и стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) с физической и фармакологической нагрузкой считаются важнейшим инструментом для диагностики раннего атеросклероза венечных сосудов, а также позволяют прогнозировать неблагоприятное течение ишемической болезни сердца (ИБС) [41]. Однако чувствительность данных методов функциональной диагностики (ЭКГ, ЭхоКГ) значительно уступает чувствительности биомаркеров повреждения миокарда. Некоторыми исследователями предприняты попытки использования кардиальных тропонинов у пациентов после нагрузочных тестов. Так, E. Samaha et al. [37] в проспективном исследовании изучали кинетику концентрации hs-cTnT (Roche Diagnostics Elecsys 2010) у пациентов ($n = 48$) после стресс-ЭхоКГ. Из них 33 пациентам была проведена стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой и 15 пациентам — стресс-ЭхоКГ с фармакологической (добутаминовой) нагрузкой. Максимальное повышение уровней hs-cTnT наблюдалось через 4–6 ч после тестов, при этом после фармакологической нагрузки (добутамином) повышение концентрации (Δ hs-cTnT +9,7 нг/л) было более существенным, чем после физической нагрузки (Δ hs-cTnT +2,3 нг/л).

Другие исследователи отметили прямую зависимость между степенью тяжести ИБС и концентрацией кардиальных тропонинов, как в сыворотке крови, так и в ротовой жидкости. Отмечена корреляция между значениями тропонина I в сыворотке крови и слюне [1]. Учитывая отмеченные взаимосвязи степени тяжести ИБС и интенсивности физической нагрузки с концентрацией тропонинов в биологических жидкостях [1, 34, 37], можно предположить, что определение тропонинов с помощью высокочувствительных иммуно-тестов может точнее и надежнее выявлять латентную ишемию миокарда, чем стресс-ЭхоКГ и стресс-ЭКГ, или же стать важным дополнительным критерием для диагностики и стратификации ИБС после нагрузочных проб. Кроме того, существуют перспективы использования ротовой жидкости в качестве

биоматериала для этих целей. Тем не менее работы в данной области пока немногочисленны, и в них исследовано относительно небольшое количество пациентов. Для уточнения полученных выводов требуются дальнейшие исследования с использованием более крупных выборок.

В некоторых случаях повышение тропонинов при физической нагрузке может затруднять дифференциальную диагностику и приводить к гипердиагностике ОИМ. Так, L. Manjunath et al. [24] описали случай завышенного тропонина I (0,123 нг/мл при норме <0,055 нг/мл) у молодого пациента, поступившего в отделение неотложной помощи с дискомфортом в груди. На основании данных результатов клиницисты заподозрили ОИМ. Дополнительно об ОИМ свидетельствовали неблагоприятный семейный анамнез и липидный профиль (значительное повышение общего холестерина и липопротеинов низкой плотности). В то же время, по данным ЭКГ, ЭхоКГ и коронарографии признаки ишемии не были выявлены. Впоследствии при тщательном сборе анамнеза выяснилось, что молодой человек активно занимается спортом и накануне поступления пробежал несколько миль, готовясь к марафону.

Тропонины при воспалительно-токсических заболеваниях (эндо-, мио-, перикардиты, сепсис)

Основной механизм повышения кардиомаркеров, в частности, тропонинов, при миокардитах 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 %) [21, 42, 43].

При использовании высокочувствительных методов чувствительность тропонинов значительно повышается. Кардиальные тропонины имеют ряд преимуществ перед другими биомаркерами и методами диагностики миокардита. В исследовании C. Ukena et al. [46] измеряли концентрацию hs-cTnT, ко-пептина и N-терминального предшественника натрийуретического гормона (NT-proBNP) у пациентов с подозрением на миокардит ($n = 70$). Все поступившие пациенты на основании данных эндомиокардиальной биопсии

(золотой стандарт диагностики миокардита) были поделены на 3 группы: а) острый миокардит, б) хронический миокардит, в) отсутствие воспалительного процесса в миокарде. Наиболее высокие концентрации hs-cTnT [262,9 пг/мл (61,4–884,2)] наблюдались у пациентов с острым миокардитом, и они превосходили значения hs-cTnT как у пациентов с хроническим миокардитом [20,4 пг/мл (15,6–20,4); $p < 0,0001$], так и у пациентов без воспаления миокарда [19,5 пг/мл (13,8–50,7); $p < 0,0001$]. Концентрация hs-cTnT ≥ 50 пг/мл обладала высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике острого миокардита. В то же время уровни копептина и NT-proBNP достоверно не различались между данными группами, и, соответственно, оказались неэффективны в диагностике миокардита [46].

Тем не менее существуют сведения, согласно которым эндомикардиальная биопсия имеет недостатки в выявлении вирусного миокардита, поскольку не отражает присутствия генома вирусов в кардиомиоцитах и, соответственно, «не увидит» воспаления при слабом течении хронического вирусного миокардита. Патогенетическое значение вирусного персистирования в миокарде до конца не изучено. С. Ukena et al. [46] при помощи 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 пг/мл (21,9–163,6)], по сравнению с теми пациентами, у которых вирусные нуклеиновые частицы отсутствовали [20 пг/мл (14–44,4)] [46]. Это свидетельствует о повреждающем действии вирусов на кардиомиоциты, которое не может быть обнаружено эндомикардиальной биопсией, особенно при слабой активности процесса. Тем самым использование hs-cTnT при миокардитах имеет значимое преимущество перед эндомикардиальной биопсией и умеренно чувствительными методами детекции сердечных тропонинов в выявлении вирусных миокардитов.

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 [10]. Из-за того, что клиническая картина детского миокардита во многих случаях может протекать под маской других заболеваний, чаще всего гриппа, или вовсе быть бессимптомной, многие исследователи

приоритетной задачей ставят поиск биомаркеров для ранней диагностики и определения неблагоприятного прогноза.

Недавно проведенный крупный ретроспективный анализ медицинских карт за 12-летний период в педиатрической больнице выявил, что летальные случаи гораздо чаще встречались у детей с повышенными уровнями сердечного тропонина I, креатинкиназы-МВ изоформы; при этом повышенные концентрации данных биомаркеров были связаны с аритмией, гипотензией, ацидозом и сниженной фракцией выброса левого желудочка, желудочно-кишечными симптомами. Подавляющее большинство пациентов погибло в первые 72 ч. В многомерном анализе очень высокие уровни cTnI (>45 нг/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 оправданно назначение более интенсивной терапии [9].

В некоторых случаях при миокардитах не происходит повышение концентрации кардиальных тропонинов. Отсюда возникает вопрос: почему тропонины, имеющие высокую чувствительность при ОИМ (порядка 90–100 %), показывают гораздо более низкую эффективность для диагностики воспалительного повреждения кардиомиоцитов? На этот счет существует несколько предположений. Одно предположение заключается в разных аналитических характеристиках тропониновых иммунобелков. В сыворотке крови кардиальных тропонинов при использовании разных иммуноанализов будет сильно отличаться. Это связано с тем, что иммуноанализы разных производителей имеют антитела к разным эпитопам (антигенам) молекулы тропонинов, а сами молекулы кардиальных тропонинов находятся в крови в виде гетерогенной фракции: свободные молекулы, фрагменты тропонинов, бинарные и тройные комплексы, а также их окисленные и фосфорилированные производные. Есть предположение, что в ложноотрицательном снижении сывороточных уровней тропонинов играют роль аутоантитела к сердечным тропонинам. Так, А. Matsumori et al. [25] выявили значительное повышение титра аутоантител к тропонину I у пациентов с миокардитами. Предположительно, аутоантитела к тропонину связывают эпитопы циркулирующих молекул тропонинов, что приводит к снижению их доступности для диагностических антител иммуноанализа. Иными словами, аутоантитела к тропонину маскируют молекулы тропонинов, в результате чего

их «не могут увидеть» диагностические анти-тела [25].

Несмотря на то что клетки эндокарда и перикарда не содержат в своем составе сердечных тропонинов, эндокардиты и перикардиты нередко сопровождаются повышенными уровнями тропонинов. Весьма вероятно, это обусловлено вовлечением ткани миокарда в воспалительный процесс ввиду тесного расположения кардиальных оболочек. P. Tsenovoy et al. [45] зафиксировали повышение уровня тропонина выше нормальных величин ($>0,4$ нг/мл) у 35 из 62 человек (57 %). Примечательно, что среди тропонин-положительных пациентов внутрибольничная смертность или операции по замене клапана происходили чаще (51 против 15 %, $p < 0,005$) [45]. В проспективном исследовании выявлено, что повышенные уровни кардиальных тропонинов у пациентов с миокардитами связаны с плохим прогнозом (сочетанием неблагоприятных событий): летальным исходом, абсцессом миокарда и поражением центральной нервной системы ($p < 0,001$) [32].

В крупном исследовании, включившем 118 пациентов с вирусным или идиопатическим вирусным перикардитом, концентрации сTnI превысили пороговые значения ($>1,5$ нг/мл) у 38 человек (32,2 %). Положительный тропонин I 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, положительный сTnI не был связан с плохим прогнозом [18].

Кардиальные тропонины часто повышаются при системном воспалении (сепсисе). Механизмы повышения сердечных тропонинов при сепсисе многообразны. Одним из них считается ишемия миокарда, которая возникает вследствие нарушения баланса между потребностью кардиомиоцитов в кислороде и его доставкой. Нарушение между спросом и потребностью миокарда в кислороде обусловлено многообразными патофизиологическими путями: наиболее значимыми из них являются лихорадка, гипотония, дыхательная недостаточность (респираторная гипоксия), нарушения кислотно-основного и водно-электролитного балансов и 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 быстрее расходуют кислород, однако его доставка по венечным артериям снижается. Кислотно-основные нарушения, в свою очередь, сопровождаются

нарушением работы белков-ферментов, обеспечивающих энергетические процессы миокарда (цикл Кребса, окисление жирных кислот и др.). Постепенно вынужденный (из-за недостатка кислорода) переход миокарда на анаэробный гликолиз приводит к дополнительному производству лактата, прогрессированию ацидоза, всеобщей 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 [8, 40].

Тропонины являются ценными прогностическими маркерами при сепсисе. Так, крупный метаанализ F. Bessiere et al. [8], объединивший в себе 13 оригинальных работ по 1227 пациентам с сепсисом выявил, что повышенный уровень тропонина достоверно связан с повышенным риском смерти (отношение шансов 1,91; доверительный интервал (ДИ) 1,62–2,24). Распространенность повышенных концентраций сердечных тропонинов у пациентов с сепсисом составила 61 % (95 % ДИ 58–64 %).

Некоторые исследователи считают, что главную роль в повреждении кардиомиоцитов при сепсисе играют медиаторы воспаления: фактор некроза опухоли (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6), бактериальные экзо- и эндотоксины и др., которые обладают прямым цитотоксическим действием. Это доказывается экспериментальным исследованием: введение сыворотки, полученной от септических пациентов (с высокими концентрациями медиаторов воспаления) снижает амплитуду и скорость сокращения сердечных миоцитов, а это, очевидно, свидетельствует об их повреждении [20]. 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 [49]. Учитывая вышесказанное, очевидно, что механизмы повышения сердечных тропонинов при сепсисе могут быть многообразными, весьма вероятно их комплексное участие с преобладанием одного из них в конкретной ситуации.

В нескольких исследованиях проводилось измерение высокочувствительных тропонинов у пациентов с сепсисом [36, 49]. H. Rosjo et al. [36] исследовали концентрацию сTnT

и hs-cTnT у 207 пациентов с сепсисом. Из них у 166 пациентов (80 %) концентрация hs-cTnT была выше 99 перцентиля, в то время как уровни умеренно чувствительного тропонина (сTnT) оказались повышенными только у 86 человек (42 %). Наблюдалась корреляция уровней hs-cTnT с тяжестью заболевания (по шкале SAPS II, $r = 0,27$, $p < 0,001$), полиорганной 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 Т 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 сTnT у пациентов с шоком и без шока не отличались [36]. Исходя из вышеперечисленного, можно заключить, что hs-cTnT гораздо лучше подходит для оценки степени тяжести и выживаемости пациентов с сепсисом, чем сTnT. Но стоит учитывать, что из-за столь частого повышения hs-cTnT могут возникнуть дополнительные трудности дифференциальной диагностики.

Тропонины при почечной недостаточности

Важно понимать, что концентрация сердечных тропонинов в крови зависит не только от механизмов высвобождения тропонинов из кардиомиоцитов, но и от механизмов их элиминации из кровотока. Наиболее известными способами удаления многих белков, в частности — тропонинов, являются: расщепление специфическими протеазами внутри клеток ретикулоэндотелиальной системы [31], внеклеточное расщепление протеазами (в частности, ферментом тромбином) [19] и почечная фильтрация [12, 41].

Самым обсуждаемым и, пожалуй, ключевым механизмом элиминации сердечных тропонинов считается гломерулярная фильтрация. Некоторые исследователи отрицали данный механизм удаления тропонинов ввиду того, что не удавалось определить тропонины в моче. По их мнению, молекулы тропонинов не могут проходить через фильтрационный барьер из-за своих размеров [33]. Косвенным подтверждением участия почек в элиминации тропонинов из крови были сообщения клиницистов о повышенных уровнях тропонинов у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) без ИБС. Наиболее крупное

исследование, подтверждающее данный довод, представили R.F. Dubin et al. [12], которые изучили 2464 участников многонациональной когорты ХПН (исследование CRIC). При этом hs-cTnT был повышен у 81 % пациентов с ХПН, но без явных признаков сердечно-сосудистых заболеваний. У больных более выраженной ХПН концентрации hs-cTnT были выше: пациенты со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин в среднем имели в три раза более высокие значения hs-cTnT по сравнению с пациентами, СКФ которых составляло > 60 мл/мин [12].

Еще одним подтверждением зависимости сывороточных уровней тропонина от СКФ служат исследования J. Wilhelm et al. [36] и H. Rosjo et al. [49], в которых сывороточные уровни тропонина и креатинина коррелировали: $r = 0,554$; $p < 0,001$ и $r = 0,32$, $p < 0,001$ соответственно. Эти данные доказывают взаимосвязь повышенных уровней сердечных тропонинов с нарушенной ренальной элиминацией (снижением СКФ).

Прямым доказательством участия почек в процессах элиминации тропонина I служит недавняя работа хорватских исследователей под руководством Р. Pervan. Исследователи обнаружили hs-cTnI высокочувствительной тест-системой (Abbott Architect i1000SR) у всех обследуемых пациентов: при этом в утренней порции мочи нормотензивных пациентов концентрации hs-cTnI составили 14,95 пг/мл, тогда как у пациентов с повышенным артериальным давлением мочевые уровни hs-cTnI были достоверно выше и составили 26,59 пг/мл, $p < 0,05$. Авторы считают, что определение уровня hs-cTnI в моче может использоваться в диагностике и мониторинге гипертонической болезни [31]. Тем не менее подтвердить взаимосвязь между падением СКФ и повышенными концентрациями кардиальных тропонинов, так же как и обнаружить тропонин в моче, удалось не всем исследователям. Весьма вероятно, что это обусловлено аналитическими способностями используемых иммуноанализов: высоко- и ультравысокочувствительные анализы обладают гораздо сильной детектирующей способностью и могут обнаруживать более низкие концентрации тропонинов. Другими факторами, способными повлиять на концентрацию, могут быть особенности преаналитического этапа.

Существует также еще две гипотезы, которые пытаются объяснить повышение сердечных тропонинов при ХПН: 1) «скелетная гипотеза» [15, 33]; 2) прямое повреждающее воздействие на кардиомиоциты токсинов, аккумулируемых при ХПН [6].

В основе «скелетной гипотезы» лежат сообщения ученых об экспрессии кардиальных изоформ тропонинов в скелетных мышцах. При ХПН происходит альтерация скелетных мышц (уремическая скелетная миопатия), после чего следуют процессы репаративной регенерации, в течение которых, как полагают некоторые ученые, происходит экспрессия кардиальных изоформ тропонинов. V. Ricchiutti et al. [33] сообщили об обнаружении информационной РНК кардиального тропонина Т в биоптатах скелетных мышц у 50 % пациентов, находящихся на гемодиализе по причине ХПН. С. Haller et al. [15] не обнаружили кардиальных изоформ тропонина Т в биоптатах скелетных мышц брюшной стенки у пяти пациентов с терминальной ХПН. Таким образом, данные об экспрессии кардиальных изоформ в скелетных мышцах при уремической миопатии отличаются противоречивостью и нуждаются в дальнейшем уточнении.

При длительном течении ХПН происходят перегрузка и постепенно нарастающая компенсаторная гипертрофия миокарда, вследствие увеличения объема циркулирующей крови. При резкой гипертрофии происходит сдавление субэпикардиальных ветвей коронарных артерий, что приводит к нарушению гемоперфузии миокарда, и, как следствие, гибели кардиомиоцитов и высвобождению кардиоспецифических тропонинов. Это подтверждается несколькими патологоанатомическими исследованиями, обнаружившими очаги небольших некрозов (микроинфарктов) и кардиосклероза у пациентов, умерших от терминальной ХПН [6, 30]. Таким образом, основной механизм повышения сердечных тропонинов при ХПН окончательно не установлен. Самым вероятным механизмом является сниженная ренальная элиминация. Тем не менее нельзя полностью исключить участие других механизмов.

Выводы

Современные высокочувствительные анализы имеют важное преимущество перед умеренно чувствительными иммунотестами — более ранняя регистрация повышения тропонинов в крови при инфаркте миокарда ускоряет лечебно-диагностический процесс и улучшает прогноз пациентов. Наиболее весомым недостатком высокочувствительных анализов является сниженная специфичность.

Рассмотренные в данной части обзора некоронарогенные причины повышения кардиальных тропонинов — интенсивные физические нагрузки, воспалительно-токсические

повреждения миокарда (эндокардиты, миокардиты, сепсис), почечная недостаточность — часто сопровождаются повышением тропонинов, при этом частота встречаемости и степень повышения определяются чувствительностью тропониновых иммуноанализов: высокочувствительные методы регистрируют повышение уровня тропонинов выше диагностических порогов гораздо чаще по сравнению с умеренно чувствительными. В подобных условиях создаются дополнительные трудности в дифференциальной диагностике, а это, безусловно, должны учитывать врачи-клиницисты при интерпретации результатов. Механизмы повышения тропонинов при данных некоронарогенных нозологиях многообразны и недостаточно изучены.

Отметим также, что применение высокочувствительных методов определения тропонинов имеет большие перспективы в диагностике и прогнозировании скрытых форм ИБС при помощи нагрузочных проб, неинвазивной диагностике сердечно-сосудистых патологий (в ротовой жидкости и моче). Кроме того, высокочувствительные тропонины являются более ценными прогностическими маркерами при воспалительно-токсических поражениях миокарда, по сравнению с умеренно чувствительными тропонинами.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. 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. — № S4. — С. 13–14. [Bunin VA, Kozlov KL, Linkova NS, Pal'tseva EM. An increase in troponin-I concentration in the saliva of patients with coronary heart disease correlates with the stage of disease development. *Kompleksnye problemy serdečno-sosudistykh zabolevanij*. 2017;6(S4):13-14. (In Russ.)]
2. Вельков В.В. Новые международные критерии инфаркта миокарда и высокочувствительные тропонины: новые возможности и новые проблемы // Клиническая лабораторная диагностика. — 2014. — Т. 59. — № 1. — С. 43–53. [Velkov VV. The new international criteria of cardiac infarction and highly sensitive troponins: new possibilities and new problems. *Klinicheskaja laboratornaia diagnostika*. 2014;59(1):43-53. (In Russ.)]
3. Вельков В.В. Революция в кардиологии: высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: «тропонин-отрицательных» больше нет // Клинико-

- лабораторный консилиум. – 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;(40):24-43. (In Russ.)]
4. Вельков В.В. Третье всеобщее определение инфаркта миокарда: решающее значение высокочувствительных тропонинов // Медицинский алфавит. – 2013. – Т. 4. – № 22. – С. 60–73. [Velkov VV. Third universal definition of myocardial infarction: the crucial importance of high sensitive troponins. *Medical Alphabet*. 2013;4(22):60-73. (In Russ.)]
 5. Anand A, Shah AS, Beshiri A, et al. Global adoption of high-sensitivity cardiac Troponins and the universal definition of myocardial infarction. *Clin Chem*. 2019;65(3):484-489. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.298059>.
 6. Antman EM, Grudzien C, Mitchell RN, et al. Detection of unsuspected myocardial necrosis by rapid bedside assay for cardiac troponin T. *Am Heart J*. 1997;133(5):596-598. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(97\)70156-x](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(97)70156-x).
 7. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science*. 2009;324(5923):98-102. <https://doi.org/10.1126/science.1164680>.
 8. 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. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2902-3>.
 9. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214087>.
 10. Dancea AB. Myocarditis in infants and children: A review for the paediatrician. *Paediatr Child Health*. 2001;6(8):543-545. <https://doi.org/10.1093/pch/6.8.543>.
 11. Dasgupta A, Chow L, Wells A. Effect of elevated concentration of alkaline phosphatase on cardiac troponin I assays. *J Clin Lab Anal*. 2001;15(4):175-177. <https://doi.org/10.1002/jcla.1023>.
 12. 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. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-229>.
 13. Eschenhagen T, Bolli R, Braun T, et al. Cardiomyocyte regeneration: a consensus statement. *Circulation*. 2017;136(7):680-686. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029343>.
 14. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, et al. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation*. 2001;103(16):2035-2037. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.16.2035>.
 15. 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. *Clinical Chemistry*. 1998;44(5):930-938.
 16. Hessel MH, Atsma DE, van der Valk E, et al. Release of cardiactroponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Eur J Physiol*. 2008;455(6):979-986. <https://doi.org/10.1007/s00424-007-0354-8>.
 17. Hickman PE, Potter JM, Aroney C, et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411(5-6):318-323. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.12.009>.
 18. Imazio M, Demichelis B, Cecchi E, et al. Cardiac troponin I in acute pericarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(12):2144-2148. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.02.001>.
 19. Katrukha IA, Kogan AE, Vylegzhanina AV, et al. Thrombin-mediated degradation of human cardiac troponin T. *Clin Chem*. 2017;63(6):1094-1100. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.266635>.
 20. 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. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000254341.87098.A4>.
 21. 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. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00317-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00317-3).
 22. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.070>.
 23. Lippi G, Cervellin G, Banfi G, et al. Cardiac troponins and physical exercise. It's time to make a point. *Biochem Med (Zagreb)*. 2011;21(1):55-62. <https://doi.org/10.11613/bm.2011.012>.
 24. Manjunath L, Yeluru A, Rodriguez F. 27-Year-Old man with a positive troponin: a case report. *Cardiol Ther*. 2018;7(2):197-204. <https://doi.org/10.1007/s40119-018-0120-3>.
 25. Matsumori A, Shimada T, Hattori H, et al. Autoantibodies against cardiac troponin I in patients presenting with myocarditis. *CVD Prevention and Control*. 2011;6(2):41-46. <https://doi.org/10.1016/j.cvdpc.2011.02.004>.
 26. McDonough JL, Arrell DK, Van Eyk JE. Troponin I degradation and covalent complex formation accompanies myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circ Res*. 1999;84(1):9-20. <https://doi.org/10.1161/01.res.84.1.9>.
 27. Mingels A, Jacobs L, Michielsen E, et al. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem*. 2009;55(1):101-108. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.106427>.
 28. Nguyen J, Thachil R, Vyas N, et al. Falsely elevated troponin: rare occurrence or future problem. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2016;6(6):32952. <https://doi.org/10.3402/jchimp.v6.32952>.
 29. O'Hanlon R, Wilson M, Wage R, et al. Troponin release following endurance exercise: is inflammation the

- cause? A cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12(1):38. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-12-38>.
30. Ooi DS, Isolato PA, Veinot JP. Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatinekinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology. *Clin Chem*. 2000;46(3):338-344.
 31. 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. <https://doi.org/10.22514/SV133.062017.13>.
 32. 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. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.01.031>.
 33. Ricchiutti V, Apple FS. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. *Clin Chem*. 1999;45(12):2129-2135.
 34. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2018.02.005>.
 35. 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. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)00020-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)00020-x).
 36. 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. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2051-x>.
 37. Samaha E, Brown J, Brown F, et al. High-sensitive cardiac troponin T increases after stress echocardiography. *Clin Biochem*. 2019;63:18-23. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.11.013>.
 38. Scherr J, Braun S, Schuster T, et al. 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(10):1819-1827. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31821b12eb>.
 39. Schwartz P, Piper HM, Spahr R, et al. Ultrastructure of cultured adult myocardial cells during anoxia and reoxygenation. *Am J Pathol*. 1984;115(3):349-361.
 40. Sharma AC. Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Shock*. 2007;28(3):265-269. <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000235090.30550.fb>.
 41. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*. 2008;9(4):415-437. <https://doi.org/10.1093/ejechocard/jen175>.
 42. Soongswang J, Durongpisitkul K, Nana A, et al. Cardiac troponin T: a marker in the diagnosis of acute myocarditis in children. *Pediatr Cardiol*. 2005;26(1):45-49. <https://doi.org/10.1007/s00246-004-0677-6>.
 43. Soongswang J, Durongpisitkul K, Ratanarapee S, et al. Cardiac troponin T: a marker in the diagnosis of clinically suspected acute myocarditis and chronic dilated cardiomyopathy in children. *Pediatr Cardiol*. 2002;23(5):531-535. <https://doi.org/10.1007/PL00021005>.
 44. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>.
 45. Tsenovoy P, Aronow WS, Joseph J, et al. 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. <https://doi.org/10.1159/000149573>.
 46. 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. <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0709-z>.
 47. Weil BR, Young RF, Shen X, et al. Brief myocardial ischemia produces cardiac troponin I release and focal myocyte apoptosis in the absence of pathological infarction in swine. *JACC Basic Transl Sci*. 2017;2(2):105-114. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2017.01.006>.
 48. Westermann D, Neumann JT, Sorensen NA, et al. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(8):472-483. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.48>.
 49. Wilhelm J, Hettwer S, Schuermann M, et al. Elevated troponin in septic patients in the emergency department: frequency, causes, and prognostic implications. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(7):561-567. <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0684-4>.

■ Информация об авторах

Алексей Михайлович Чаулин — аспирант кафедры гистологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач клинической лабораторной диагностики клинично-диагностической лаборатории, ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара. E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com.

Юлия Владимировна Григорьева — кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: histology@bk.ru.

■ Information about the authors

Aleksey M. Chaulin — Postgraduate student of the Department of Histology and Embryology, Samara State Medical University; Pathologist at the Clinical and Diagnostic Laboratory, Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russia. E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com.

Yulia V. Grigorieva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology and Embryology, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: histology@bk.ru.

Иван Николаевич Милютин — ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории, ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова», Самара. E-mail: guronsamara@yandex.ru.

Дмитрий Викторович Дупляков — доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; заместитель главного врача по медицинской части ОККД, ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара. E-mail: duplyakov@yahoo.com.

Ivan N. Milutin — Assistant of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostics, Samara State Medical University; Pathologist at the Clinical and Diagnostic Laboratory, N.I. Pirogov Samara City Clinical Hospital No. 1, Samara, Russia. E-mail: guronsamara@yandex.ru.

Dmitry V. Duplyakov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Samara State Medical University; Deputy Chief Physician for Treatment, Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russia. E-mail: duplyakov@yahoo.com.