

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-04-07>

Повышение концентрации кардиоспецифичных тропонинов при отсутствии инфаркта миокарда. Часть 2

А.М. Чаулин^{1, 2},
Л.С. Карслян^{1, 2}, кандидат медицинских наук,
А.Г. Александров³,
Д.В. Дупляков^{1, 2}, доктор медицинских наук

¹Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара

²Самарский государственный медицинский университет

³ООО «ИНВИТРО-Самара», Самара

E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Во 2-й части обзора (часть 1-ю см. в журнале «Врач» №3, 2020) рассматриваются механизмы повышения и диагностическая ценность кардиальных изоформ тропонинов при физической нагрузке, тахиаритмиях, использовании кардиотоксических препаратов (химиотерапия), цереброваскулярных заболеваниях, сепсисе, скелетных миопатиях, расслаивающей аневризме аорты и почечной недостаточности. Кроме того, обсуждаются основные факторы, вызывающие ложноположительное повышение уровня сердечных тропонинов: гетерофильные антитела, ревматоидный фактор, щелочная фосфатаза.

Ключевые слова: кардиология, сердечные тропонины, физическая нагрузка, сепсис, кардиотоксичность, инсульт, расслаивающая аневризма аорты, почечная недостаточность, скорость клубочковой фильтрации, ложноположительные результаты.

Для цитирования: Чаулин А.М., Карслян Л.С., Александров А.Г. и др. Повышение концентрации кардиоспецифичных тропонинов при отсутствии инфаркта миокарда. Часть 2 // Врач. – 2020; 31 (4): 38–45. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-04-07>

КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ, КОГДА УРОВЕНЬ СЕРДЕЧНЫХ ТРОПОНИНОВ ПОВЫШЕН У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Вданной группе причин повышения содержания тропонинов, во-первых, могут быть безболезненные ишемические состояния, попадающие под определение инфаркта миокарда (ИМ) 2-го типа, например, глубокая гипоксия или тяжелая анемия. Существуют также неишемические причины повышения уровня тропонинов, механизмы которого могут быть различными, однако в большинстве случаев они изучены недостаточно – интенсивные физические нагрузки (ФН), тахиаритмии, сепсис, кардиотоксичность лекарственных препаратов (антрациклины), почечная недостаточность, скелетные миопатии и др. В подобных ситуациях следствием опасений клиницистов часто становятся

неуместные госпитализации в отделение интенсивной терапии, ошибочный диагноз с назначением необязательных инвазивных исследований и антитромботических методов лечения, которые могут быть бесполезными и опасными. Однако и полностью пренебрегать данными результатами не стоит, поскольку повышенный уровень тропонинов имеет прогностическое значение, а в некоторых случаях клиническое течение острого инфаркта миокарда (ОИМ) может быть нетипичным [1, 2].

Физическая нагрузка. Во многих исследованиях показано, что тяжелые ФН сопровождаются повышением уровня умеренно и высокочувствительных тропонинов. Согласно недавним исследованиям А. Richardson и соавт. [3], уровень высокочувствительного тропонина Т после марафонской дистанции повышается более чем в 10 раз по сравнению с таковым значением до начала бега (соответственно $5,60 \pm 3,27$ и $74,52 \pm 30,39$ нг/л; $p < 0,001$). При этом результаты многих спортсменов превысили 99-й перцентиль (14 нг/л) в 5 раз. Авторы также отметили, что уровень тропонина коррелировал с интенсивностью ФН [3]. Наиболее предполагаемыми механизмами повышения содержания сердечных тропонинов при тяжелых ФН считаются выход цитозольной фракции тропонинов из кардиомиоцитов и повышение проницаемости мембран [3, 4].

Уровень высокочувствительных тропонинов может повышаться даже после незначительных ФН и введения фармакологических препаратов, что некоторые исследователи предлагают использовать в диагностических целях для выявления ишемии миокарда. Е. Samaha и соавт. [4] изучали кинетику концентрации высокочувствительного тропонина Т у пациентов после физической и фармакологической (добутаминовой) нагрузки. Через несколько часов после ФН отмечен прирост концентрации тропонина Т, причем добутаминовая нагрузка привела к более значимому повышению. Таким образом, складывается мнение, что определение тропонинов с помощью высокочувствительных методик может точнее и надежнее выявлять латентную ишемию миокарда, чем стресс-эхокардиография (ЭхоКГ) и стресс-ЭКГ или стать важным дополнительным критерием для диагностики и стратификации ИБС после нагрузочных проб, что нуждается в дальнейших исследованиях.

В некоторых случаях возможны трудности при интерпретации повышенного уровня тропонинов после ФН. Так, L. Manjunath и соавт. [5] описали случай повышения содержания тропонина I ($0,123$ нг/мл при норме $< 0,055$ нг/мл) у 27-летнего пациента, обратившегося с жалобами на дискомфорт в груди. Кроме того, у пациента отмечены неблагоприятный семейный анамнез и повышенный уровень холестерина и липопротеидов низкой плотности, в результате врачи заподозрили ИМ. Однако данные ЭКГ, ЭхоКГ и коронарографии не выявили никаких признаков ишемии

миокарда и поражения коронарных сосудов. Впоследствии из анамнеза выяснилось, что молодой человек активно занимается спортом и накануне поступления пробежал несколько миль, готовясь к марафону, что, по мнению специалистов, и стало причиной тропонинемии [5].

Тахикардии. У пациентов с наджелудочковой тахикардией (НЖТ) нередко отмечается повышенный уровень сердечных тропонинов. По данным исследования R. Vukkaratnam и соавт. [6], содержание тропонина I оказалось повышенным у 48% пациентов с НЖТ. У некоторых пациентов были отмечены признаки ИБС (депрессия сегмента ST) [6]. В другом исследовании уровень тропонина Т был повышен у 24 (32,9%) из 73 пациентов с НЖТ и без явных признаков ИБС. Максимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) при указанном повышении была достоверно больше, чем у тропонин-негативных пациентов ($190,8$ против $170,3$ в минуту; $p = 0,008$). Кроме того, обнаружена корреляция [7] между максимальной ЧСС во время НЖТ и уровнем подъема тропонина Т ($r = 0,637$; $p = 0,001$).

У некоторых пациентов с НЖТ в дополнение к повышенному уровню тропонинов возникают боли в груди, и врачи в данной ситуации ошибочно диагностируют ОИМ, назначают неподходящее лечение в виде антиагрегантных и тромболитических препаратов. Только коронарография позволяет исключить у пациентов с НЖТ признаки поражения коронарных артерий.

Наиболее возможным механизмом, ответственным за элевацию тропонинов при НЖТ, считается укорочение диастолы [6, 7]. В соответствии с анатомическими особенностями кровоснабжения 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, возникающее при НЖТ, приводит к нарушению равновесия между потребностью и доставкой кислорода.

Сепсис. Механизмы повышения сердечных тропонинов при сепсисе многообразны и зависят от степени тяжести и причины, вызвавшей сепсис. Одним из механизмов повреждения кардиомиоцитов считается нарушение баланса между потребностью кардиомиоцитов в кислороде и его доставкой. Потребность миокарда в кислороде при сепсисе повышена из-за лихорадки и тахикардии, а доставка снижается вследствие гипотонии, системной гипоксии и микроциркуляторных нарушений. Другими повреждающими факторами являются медиаторы воспаления: фактор некроза опухоли- α (ФНО α), интерлейкины (ИЛ)-1, -6, бактериальные экзо- и эндотоксины и др., оказывающие прямое цитотоксическое действие на клетки практи-

чески всех органов, в том числе на кардиомиоциты. В экспериментальном исследовании [8] плазма крови пациентов с сепсисом (содержащая в больших количествах ФНО α , ИЛ1) вызывала депрессию кардиомиоцитов (снижение амплитуды и скорость сокращения).

По данным ряда исследований, концентрация высокочувствительного тропонина чаще повышается при сепсисе по сравнению с уровнем умеренно чувствительных тропонинов. Н. Rosjö и соавт. [9] обнаружили повышение значения высокочувствительного тропонина Т у 80% пациентов, тогда как умеренно чувствительного – только у 42%. Уровень высокочувствительных тропонинов коррелировал со степенью тяжести заболевания ($r=0,27$; $p<0,001$), полиорганной дисфункцией ($r=0,30$; $p<0,001$) и концентрацией креатинина ($r=0,32$; $p<0,001$). У умерших пациентов уровень высокочувствительного тропонина Т был выше, чем у выживших, тогда как различий умеренно чувствительного тропонина Т в группах не отмечено. На основании этого авторы заключили, что высокочувствительные тропонины гораздо лучше подходят для оценки степени тяжести и выживаемости пациентов с сепсисом, чем умеренно чувствительный тропонин Т. Тем не менее нужно учитывать, что из-за столь частого повышения высокочувствительного тропонина hs-cTnT могут возникать трудности в интерпретации повышенного уровня при проведении дифференциальной диагностики.

Кардиотоксичность лекарственных препаратов. Некоторые лекарственные препараты обладают кардиотоксическим свойством, причем наиболее выражено оно у химиотерапевтических препаратов, в частности антрациклинов. В соответствии с официальным документом Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) рекомендуется определять концентрацию тропонинов у лиц с онкологическими заболеваниями, у которых проводится курс химиотерапии. По данным систематического обзора [10], повышение уровней тропонинов Т и I происходит примерно у 1/3 пациентов, у 30–50% из которых этот показатель повышается практически сразу после введения химиопрепарата, а у остальных – в последующие несколько дней.

М. Jones и соавт. [11] показали, что концентрации высокочувствительного тропонина I значительно выше у пациентов, которые получают антрациклины, чем в контрольной группе, что свидетельствует о субклиническом повреждении кардиомиоцитов. Выделение междисциплинарного раздела кардиоонкологии подчеркивает важность проблемы мониторинга состояния миокарда у пациентов, которым проводится лечение химиотерапевтическими средствами. Высокочувствительные тропонины пока не получили широкого распространения для оценки кардиотоксичности в рутинной клинической практике.

Заболевания скелетных мышц. На данный момент существует несколько объяснений повышенному уровню кардиальных тропонинов у пациентов с заболеваниями скелетных мышц, в частности:

- перекрестные реакции коммерческих (диагностических) антител со скелетными изоформами тропонинов;
- повторная экспрессия кардиоспецифических изоформ тропонинов в пораженной скелетной мышце [12–14].

Перекрестные (неспецифические) реакции, частые при самых первых иммунотестах (I, II поколения) считали проблемой, устраненной в анализах III, IV, V поколения. Однако недавние результаты, полученные несколькими независимыми исследовательскими группами [12, 13], заставили сомневаться в отношении специфичности современных тропониновых иммуноанализов. При этом у пациентов со скелетными миопатиями был повышен уровень кардиального тропонина Т, а не тропонина I. В биоптатах скелетной мышечной ткани обнаружена экспрессия кардиоспецифической изоформы Т, что, по мнению исследователей, и стало причиной повышения циркулирующих уровней тропонина Т.

Австрийские ученые под руководством J. Schmid [14] исследовали концентрацию тропонинов Т и I высокочувствительными методами (hs-cTnI и hs-cTnT) у пациентов ($n=91$) с различными приобретенными и наследственными скелетными миопатиями. При этом показатель hs-cTnT оказался повышенным у 68,9% пациентов с миопатиями, а hs-cTnI – всего у 4,1%. Значения hs-cTnT тесно коррелировали с креатинкиназой и миоглобином (соответственно $r=0,679$ и $0,786$; $p<0,001$). По данным серийных измерений, динамика hs-cTnT у 30,1% пациентов соответствовала критериям постановки диагноза ОИМ. Однако экспрессию сердечных изоформ тропонинов в скелетных мышцах, о которых сообщалось в предыдущих работах, ученые не обнаружили. Наиболее вероятной причиной повышения hs-cTnI и hs-cTnT, по мнению авторов, была перекрестная реакция.

Таким образом, клиницисты должны принять во внимание возможность получения повышенных результатов кардиальных тропонинов у пациентов с заболеваниями скелетных мышц без ОИМ. Ввиду малочисленности и противоречивости сведений для установления окончательной причины повышения кардиоспецифичных тропонинов при патологиях скелетных мышц необходимы дальнейшие исследования.

Цереброваскулярные заболевания. Во многих работах сообщалось о повышении уровня сердечных тропонинов при инсультах и субарахноидальных кровоизлияниях, однако причины и механизмы повышения до конца не выяснены.

Согласно крупному систематическому обзору, включавшему 15 исследований с участием пациентов

с инсультом ($n=2901$), у 18,1% обследованных был повышен уровень сердечного тропонина (Т или I), при этом в отдельных исследованиях он колебался от 0 до 35% и зависел от аналитических характеристик (чувствительности, специфичности, референтных значений) тест-систем для измерения сердечных тропонинов и критериев включения/исключения пациентов из исследования. Кроме того, у тропонин-положительных пациентов больше вероятность ишемических изменений на ЭКГ (отношение шансов – ОШ – 3,0; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,5–6,2) и повышен риск смерти (ОШ – 2,9; 95% ДИ – 1,7–4,8) по сравнению с пациентами без повышения уровня тропонина. Эти данные свидетельствуют о важном вкладе ишемического механизма повышения кардиальных тропонинов при инсульте и его прогностическом значении [15].

В других исследованиях выдвинуто предположение, согласно которому повышение сыровоточного уровня тропонинов при остром инсульте возникает из-за чрезмерной активации симпатикоадреналовой системы и последующего повреждения миокарда. Для проверки этой гипотезы М. Varberg и соавт. провели исследование [16], 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). У тропонин-положительных пациентов отмечен более высокий уровень адреналина (в среднем 0,27 против 0,17 нмоль/л; $p=0,0002$), а на ЭКГ с большей вероятностью выявились признаки ишемии, напоминающие ОИМ. Авторы пришли к заключению, что чрезмерная активация симпатикоадреналовой системы при остром инсульте вызывает повреждение кардиомиоцитов.

Уровень сердечного тропонина I связан с внутрибольничной смертностью пациентов от цереброваскулярных заболеваний – ишемического инсульта, внутримозгового и субарахноидального кровоизлияний. Пациенты с перечисленной патологией и повышенным уровнем тропонина I умирали намного чаще, чем тропонин-негативные пациенты, что свидетельствует о прогностической ценности определения тропонинов [17].

Постоянно повышенные сыровоточные уровни высокочувствительных тропонинов, превышающие 99-й перцентиль, свидетельствуют о хроническом повреждении миокарда. L. Ryden и соавт. [18] изучена взаимосвязь между хроническим повреждением миокарда и инсультом на большом контингенте пациентов ($n=19\ 640$). У 7,9% зарегистрировано хроническое повреждение миокарда ($hs-TnT>14$ нг/л). В данной группе риск возникновения инсульта возрастает в 4 раза по сравнению с показателем при концентрации $hs-TnT<5$ нг/л. Таким образом, пациенты с повышенным сыровоточным уровнем тропонина

($hs-TnT>14$ нг/л) нуждаются в дополнительном тщательном обследовании и комплексе профилактических мер, направленных на снижение риска возникновения инсульта.

Расслаивающая аневризма аорты. Острое расслоение аорты (расслаивающая аневризма аорты) – опасное для жизни состояние, требующее немедленной диагностики и терапии, однако вследствие широкого спектра клинических проявлений часто неправильно и несвоевременно диагностируется в клинических условиях. В настоящее время ни один биомаркер не играет существенной роли в стратификации риска пациентов с расслоением аорты. По результатам метаанализа М. Vrsalovic и соавт. [19], на момент поступления в отделение неотложной помощи уровень кардиальных тропонинов был повышен у 26,8% пациентов с расслаивающей аневризмой аорты. Смертность среди тропонин-положительных пациентов оказалась значительно выше, чем у тропонин-негативных (соответственно 40,6 и 20,9%), что говорит о прогностической ценности определения сердечных тропонинов при остром расслоении аорты [19].

Несмотря на то, что сердечные тропонины могут служить прогностическими маркерами, стоит внимательнее относиться к интерпретации результатов и дифференциальной диагностике ОИМ и острого расслоения аорты. Диагностические ошибки крайне нежелательны в данном случае, поскольку антиагреганты и тромболитики, являющиеся неотъемлемой частью терапии при ОИМ, могут способствовать возникновению фатальных последствий при остром расслоении аорты.

ХРОНИЧЕСКОЕ ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ СЕРДЕЧНЫХ ТРОПОНИНОВ. ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Нарушение функции почек, начиная от умеренной почечной недостаточности ($СКФ<60$ мл/мин/1,73м²) до терминальной ее стадии и диализа, может быть связано с хроническим (постоянным) повышением уровня тропонина [20]. Патофизиологические механизмы роста концентрации сердечных тропонинов в крови при хронической почечной недостаточности (ХПН) неоднозначны, их вклад остается спорным.

Некоторые исследователи придерживаются мнения, что ведущую роль в повышении уровня сыровоточных тропонинов играет снижение почечного клиренса тропонинов. Так, в исследовании CRIC ($n=2464$) у пациентов с заболеваниями почек, но без признаков кардиоваскулярной патологии высокочувствительный тропонин Т был повышен в большинстве случаев. При этом у лиц со значительным снижением $СКФ (<30$ мл/мин/1,73м²) отмечены в 3 раза более высокие концентрации тропонина Т, чем при показателях $СКФ>60$ мл/мин/1,73м² [21].

Другими исследователями данный механизм отрицается в связи с отсутствием прямых доказательств.

По их мнению, кардиальные тропонины представляют собой относительно крупную молекулу и не могут проходить через гломерулярный фильтр [22, 23].

Таким образом, в клинических исследованиях представлены косвенные свидетельства в пользу почечной элиминации тропонинов, однако прямых доказательств, подтверждающих наличие тропонинов в ультрафильтрате плазмы (моче), не установлено.

Еще одним доказательством главного вклада почечного механизма элиминации тропонинов служит недавно проведенная работа P. Pervan и соавт. [24]. Концентрацию тропонина I измеряли в утренней порции мочи высокочувствительным методом на анализаторе Abbott Architect i1000SR. Кардиальный тропонин I был обнаружен в моче у всех участников исследования, но у пациентов с гипертензией (АД > 140/90 мм рт. ст.) были достоверно более высокие показатели тропонина I в моче по сравнению с таковыми при нормотензии ($p=0,0451$). Помимо прямого доказательства участия почек в удалении тропонина I из кровотока, данная работа свидетельствует о том, что высокочувствительный тропонин I может стать новым диагностическим маркером для диагностики и мониторинга гипертонии. Также существуют перспективы для дальнейшего исследования тропонинов в моче с целью неинвазивной диагностики ИБС и ИМ.

Исходя из сказанного, неудачи предыдущих попыток исследования кардиальных тропонинов в моче можно объяснить недостаточными аналитическими характеристиками (чувствительностью) тропониновых тест-систем. Так, в отличие от высокочувствительных, умеренно чувствительные иммунотесты для измерения тропонинов в моче непригодны.

Другими возможными причинами элевации тропонинов в сыворотке при ХПН считаются кардиотоксическое действие токсинов, аккумулируемых из-за снижения их выведения, а также возникновение хронической сердечной недостаточности в результате перегрузки миокарда. Так, в условиях ХПН объем циркулирующей крови возрастает, что приводит к перенапряжению кардиомиоцитов желудочков, затем к их гипертрофии, дилатации с последующей гибелью и замещением фиброзной тканью (кардиосклероз), что ведет к постепенной декомпенсации сердечной недостаточности. У пациентов с ХПН могут возникать бессимптомные микроинфаркты вследствие стеноза субэпикардиальных ветвей коронарных артерий [25, 26]. Данная теория повышения тропонинов подтверждается патологоанатомическими исследованиями, в которых у умерших пациентов с повышенными концентрациями тропонинов без клинико-инструментальных признаков ишемии были обнаружены небольшие некрозы миокарда [26, 27].

Наиболее противоречивой теорией, объясняющей повышение концентрации тропонинов при ХПН, является «скелетная гипотеза» [28–31].

Так, V. Ricchiutti и соавт. обнаружили экспрессию сердечной изоформы тропонина T в скелетных мышцах у пациентов с терминальной ХПН. Исследователи полагают, что аккумулируемые при ХПН токсины приводят к повреждению скелетных мышечных волокон (уремической скелетной миопатии). В процессе регенерации поврежденных волокон создаются условия для экспрессии сердечных тропонинов [28]. Также считается, что экспрессия кардиальной изоформы тропонина T в скелетных мышцах является нормой для эмбрионального периода [29]. Однако другие исследователи не обнаружили такой экспрессии и считают, что за повышение концентрации сердечных тропонинов несет ответственность перекрестная реакция между коммерческими (диагностическими) антителами и скелетными изоформами тропонинов [30, 31].

Хроническое повышение концентрации сердечных тропонинов является маркером плохого прогноза при ренальной недостаточности. По данным метаанализа, тропонин T был положительным у 12–66% пациентов с бессимптомной терминальной стадией ХПН, а тропонин I – у 0,4–38%. Относительный риск сердечной смерти оказался в 2,64 раза выше у тропонин-положительных пациентов [32].

S. Vuurman и соавт. [23] исследовали образцы плазмы 489 пациентов без острой патологии для оценки корреляции между состоянием функции почек и различными биомаркерами сердца (кардиальными тропонинами; копептином; белком, связывающим жирные кислоты и др.). Уровни кардиомаркеров сильно варьировали в зависимости от значений СКФ: у пациентов с резко выраженным снижением СКФ (<15 мл/мин/1,73м²) средние концентрации кардиомаркеров были выше в 2–15 раз, чем у пациентов с нормальной функцией почек (СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73м²). Показатели тропонина I и особенно тропонина T различались в зависимости от функции почек, причем средняя концентрация тропонинов была в 2,9–3,6 раза выше, когда СКФ составляла <15 мл/мин/1,73м². Таким образом, исследователи пришли к выводу, что снижение СКФ уменьшает диагностическую ценность данных кардиомаркеров.

R. Twerenbold и соавт. [34] в многоцентровом исследовании оценили диагностическую ценность сердечных тропонинов у пациентов с почечной дисфункцией. Всего в исследование были включены 2813 пациентов с подозрением на инфаркт, из них у 447 (16%) была почечная дисфункция (СКФ <60 мл/мин/1,73м²). При использовании значений 99-го перцентиля в качестве пороговых значений для диагностики ИМ чувствительность увеличивалась за счет резкой потери специфичности, что сопровождалось гипердиагностикой. Иными словами, у многих пациентов с редуцированной почечной функцией и повышенными значениями сердечных тропонинов

(>99-го перцентиля) ИМ не подтвердился. Авторы считают, что у пациентов с сопутствующей ХПН пороговые концентрации тропонинов для установления или исключения диагноза ИМ должны быть выше установленного (стандартного) 99-го перцентиля.

Это мнение согласуется с данными других исследователей. Так, концентрации высокочувствительного тропонина I (компания Abbot) и тропонина T (компания Roche) отрицательно коррелировали с СКФ (чем ниже СКФ, тем выше уровни тропонинов). При этом авторы [35] отметили, что существующие на данный момент пороговые значения тропонинов (99-й перцентиль) для исключения ОИМ подходят только для пациентов с СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73м². Становится очевидным, что для оптимального использования высокочувствительных анализов врачи должны в обязательном порядке учитывать СКФ. Есть необходимость проведения дальнейших исследований с целью пересмотра пороговых концентраций тропонинов относительно различных значений СКФ. Возможна разработка отдельных диагностических алгоритмов исключения ИМ для пациентов с ХПН [35].

ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ПРИЧИНЫ ПОВЫШЕНИЯ ТРОПОНИНОВ

В некоторых случаях повышенные концентрации тропонинов не могут быть объяснены даже несмотря на тщательное клиническое обследование. Такие случаи называются ложноположительными и чаще всего связаны с наличием гетерофильных антител, ревматоидного фактора и щелочной фосфатазы (ЩФ) [36–39].

Гетерофильные антитела генерируются В-лимфоцитами в ответ на воздействие антигенов: контакт с животными антигенами (мыши, кролики и др.), переливание крови, вакцинация и использование моноклональных антител в лечении онкологических заболеваний. В систематическом литературном анализе G. Lipri и соавт. [36] дается описание 16 оригинальных работ, в которых продемонстрировано влияние гетерофильных антител на концентрацию сердечных тропонинов. Частота интерференции колеблется от 0,1 до 3% и является практически непредсказуемой, может затронуть как тропонин I, так и тропонин T тест-системы любого производителя [36]. Механизм ложного повышения тропонинов при действии гетерофильных антител обусловлен их способностью перекрестно взаимодействовать с диагностическими антителами, входящими в состав иммуноанализа. Ложноположительные результаты при определении уровня тропонина являются напоминанием о том, что, хотя тропонин и играет важную роль в диагностике ОИМ, он не должен быть единственным критерием для установления данного диагноза.

В клиническом наблюдении сообщается о значительном завышении уровня тропонина I (производитель – Beckman Coulter) у пациента, поступившего

с болями в груди (41 нг/мл при норме 0,5 нг/мл). При тщательном клиническом обследовании врачи-клиницисты исключили у пациента ОИМ и предположили наличие ложноположительного результата. В пользу данного предположения также свидетельствовали отрицательные у данного пациента значения тропонина I, измеренные с применением других коммерческих наборов (компании Abbott, Bayer, Roche). Впоследствии в лаборатории производителей Beckman Coulter был окончательно установлен факт влияния на результат анализа гетерофильных антител. После добавления реагента-блокатора гетерофильных антител произошло снижение концентрации тропонина I до нормальных значений [37].

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.) основной причиной ложнозавышенных результатов определения тропонинов служит ревматоидный фактор. По данным A. Al-Awadhi и соавт. [38] у 5 из 50 пациентов с серопозитивным ревматоидным артритом отмечена концентрация тропонина I $> 0,1$ нг/мл (диагностический порог для ОИМ), тогда как ни у одного пациента с серонегативным ревматоидным артритом концентрация тропонина I не превышала референсный предел. Однофакторный регрессионный анализ показал наличие взаимосвязи между концентрацией тропонина I и ревматоидного фактора ($r=0,35$; $p<0,02$).

Иммуноанализы, использующие ЩФ в качестве компонента иммунохимической реакции, подвержены влиянию эндогенной ЩФ. Впервые о влиянии ЩФ на концентрацию тропонина сообщили A. Dasgupta и соавт. [39]. При активности ЩФ 46 Ед/л концентрация тропонина I в образце сыворотки крови была 0,5 нг/мл. Затем исследователи добавляли к данной сыворотке растворы с ЩФ, чтобы повысить активность данного фермента и оценить влияние на концентрацию тропонина. При активности ЩФ 129 Ед/л уровень тропонина I повысился до 4,3 нг/мл. Дальнейший рост активности ЩФ до 222 и 913 Ед/л также сопровождался ростом концентрации тропонина I соответственно до 9,4 и 40,1 нг/мл. Другие тест-системы, в которых ЩФ не используется в качестве компонента иммунохимической реакции, не подвержены ее влиянию. В недавнем исследовании R. Marinheiro и соавт. [40] также доказано, что причиной ложноположительного результата тропонина I у пациента была ЩФ.

Итак, активность кардиоспецифических изоформ тропонинов повышается как при физиологических (ФН), так и при патологических состояниях (тахикардии, сепсис, кардиотоксическая химиотерапия, скелетные миопатии, расслаивающая аневризмы аорты, цереброваскулярные заболевания, почечная недостаточность), которые, как правило, не сопровождаются болью в грудной клетке. Определение кардиальных тропонинов при цереброваскулярных заболеваниях,

сепсисе, расслаивающей аневризме аорты и почечной недостаточности можно использовать в качестве прогностических биомаркеров. Современные высокочувствительные иммуноанализы для определения тропонинов, позволяющие выявлять даже самые незначительные повреждения кардиомиоцитов, открывают дополнительные диагностические перспективы для использования — при оценке кардиотоксичности, выявлении латентных форм ИБС и цереброваскулярных заболеваний. При интерпретации результатов высокочувствительных тропонинов клиницистам следует обращать внимание на значения креатинина и (или) СКФ. Кроме того, важной проблемой остаются ложноположительные причины повышения уровня сердечных тропонинов.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/Reference

- Roffi M., Patrono C., Collet J. et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European society of cardio-logy (ESC) // *Eur. Heart J.* — 2016; 37 (3): 267–315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
- Lim W., Qushmaq I., Devereaux P. et al. Elevated cardiac troponin measurements in critically ill patients // *Arch. Intern. Med.* — 2006; 166 (22): 2446–54. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.22.2446>
- Richardson A., Leckie T., Watkins E. et al. Post marathon cardiac troponin T is associated with relative exercise intensity // *J. Sci. Med. Sport.* — 2018; 21 (9): 880–4. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2018.02.005>
- 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>
- 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>
- Bukkapatnam R., 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): 374–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.03.035
- Ben Yedder N., Roux J., Paredes F. Troponin elevation in supraventricular tachycardia: primary dependence on heart rate // *Can. J. Cardiol.* — 2011; 27 (1): 105–9. DOI: 10.1016/j.cjca.2010.12.004.
- Kumar A., Paladugu B., Mensing J. 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): 358–64. DOI: 10.1097/01.CCM.0000254341.87098.A4
- Rosjo H., Varpula M., Hagve T. 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>
- Крикунова О.В., Васюк Ю.А., Висков Р.В. и др. Сердечные тропонины в выявлении кардиотоксичности у пациентов, подвергающихся химиотерапии // *Российский кардиологический журнал.* — 2015; 20 (12): 119–25. [Krikunova O.V., Vasyuk Yu.A., Viskov R.V. et al. Chemotherapy cardiotoxicity screening with cardiac troponins // *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal (Russian Journal of Cardiology).* — 2015; 20 (12): 119–25 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-119-125>
- Jones M., O'Gorman P., Kelly C. et al. High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury // *Ann. Clin. Biochem.* — 2017; 54 (1): 149–57. <https://doi.org/10.1177/0004563216650464>
- Jaffe A., Vasile V., Milone M. et al. Diseased skeletal muscle: a noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011; 58 (17): 1819–24. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.026
- Rittoo D., Jones A., Lecky B. et al. Elevation of cardiac troponin T, but not cardiac troponin I, in patients with neuromuscular diseases: implications for the diagnosis of myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2014; 63 (22): 2411–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.027
- 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): 1540–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.070
- Kerr G., Ray G., Wu O. et al. Elevated troponin after stroke: a systematic review // *Cerebrovasc. Dis.* — 2009; 28 (3): 220–6. DOI: 10.1159/000226773
- Barber M., Morton J., Macfarlane P. et al. Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke // *Cerebrovasc. Dis.* — 2007; 23 (4): 260–6. DOI: 10.1159/000098325
- Sandhu R., Aronow W., 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): 632–4. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.04.036.
- Ryden L., Roos A., Holzmann M. Chronic myocardial injury and risk for stroke // *Am. J. Med.* — 2019; 132 (7): 833–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.01.027
- Vrsalovic M. Prognostic effect of cardiac troponin elevation in acute aortic dissection: a meta-analysis // *Int. J. Cardiol.* — 2016; 214: 277–80. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.230
- Chenevier-Gobeaux C., Meune C., Freund Y. et al. Influence of age and renal function on high-sensitivity cardiac troponin T diagnostic accuracy for the diagnosis of acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* — 2013; 111 (12): 1701–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.02.024>
- Dubin R., 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>
- Ellis K., Dreisbach A., Lertora J. Plasma elimination of cardiac troponin I in end-stage renal disease // *South. Med. J.* — 2001; 94 (10): 993–6. <https://doi.org/10.1097/00007611-200194100-00011>
- Ziebig R., Lun A., Hocher B. et al. Renal elimination of troponin T and troponin I // *Clin. Chem.* — 2003; 49 (7): 1191–3. <https://doi.org/10.1373/49.7.1191>
- Pervan P., Svagusa T., Prkacin I. et al. Urine high-sensitive troponin I measuring in patients with hypertension // *Signa Vitae.* — 2017; 13 (3): 62–4. <https://doi.org/10.22514/sv133.062017.13>
- Freda B., Tang W., Van Lente F. et al. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002; 40 (12): 2065–71. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02608-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02608-6)
- Antman E., Grudzien C., Mitchell R. et al. Detection of unsuspected myocardial necrosis by rapid bedside assay for cardiac troponin T // *Am. Heart J.* — 1997; 133 (5): 596–8. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(97\)70156-x](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(97)70156-x)
- Ooi D., Isotalo P., Veinot J. Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatine kinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology // *Clin. Chem.* — 2000; 46 (3): 338–44.
- Ricchiutti V., Apple F. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle // *Clin. Chem.* — 1999; 45 (12): 2129–35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10585344>
- Anderson P., Malouf N., Oakeley A. et al. Troponin T isoform expression in humans. A comparison among normal and failing adult heart, fetal heart, and adult and fetal skeletal muscle // *Circ. Res.* — 1991; 69 (5): 1226–33. <https://doi.org/10.1161/01.res.69.5.1226>
- Zumrutdal A., Bakinen O., Ucan H. et al. Relationship between uremic myopathy and false-positive cardiac troponin T test // *Nephron.* — 2000; 86 (4): 522–3. <https://doi.org/10.1159/000045852>
- 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): 930–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9590364>
- Khan N., Hemmelgarn B., Tonelli M. et al. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis // *Circulation.* — 2005; 112 (20): 3088–96. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.560128>
- Björman C., Petzold M., Venge P. et al. High-sensitive cardiac troponin, NT-proBNP, hFABP and copeptin levels in relation to glomerular filtration rates and a medical record of cardiovascular disease // *Clin. Biochem.* — 2015; 48 (4–5): 302–7. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.01.008>

34. Twerenbold R., Wildi K., Jaeger C. et al. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction // *Circulation*. – 2015; 131 (23): 2041–50. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.014245>

35. Kavsak P., Worster A., Shortt C. et al. Performance of high-sensitivity cardiac troponin in the emergency department for myocardial infarction and a composite cardiac outcome across different estimated glomerular filtration rates // *Clin. Chim. Acta*. – 2018; 479: 166–70. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.01.034>

36. 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

37. Lum G., Solarz D., Farney L. False positive cardiac troponin results in patients without acute myocardial infarction // *Laboratory Medicine*. – 2006; 37 (9): 546–50. <https://doi.org/10.1309/T94UUXTJ3TX5Y9W2>

38. Al-Awadhi A., Olusi S., Hasan E. et al. 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): 847–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17728967>

39. Dasgupta A., Chow L., Wells A. et al. Effect of elevated concentration of alkaline phosphatase on cardiac troponin I assays // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2001; 15 (4): 175–7. DOI: 10.1002/jcla.1023

40. 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: 55–8. doi: 10.2174/1874192401812010055

ELEVATED CARDIAC SPECIFIC TROPONIN CONCENTRATION IN THE ABSENCE OF MYOCARDIAL INFARCTION. PART 2

A. Chaulin^{1,2}; **L. Karslyan**^{1,2}, Candidate of Medical Sciences; **A. Aleksandrov**³; **D. Duplyakov**^{1,2}, MD

¹Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara

²Samara State Medical University

³OOO «INVITRO-Samara», Samara

Part 2 of the review considers the mechanisms for the elevated cardiac isoforms of troponins and their diagnostic value during physical exercise, tachyarrhythmias, intake of cardiotoxic drugs (chemotherapy), cerebrovascular diseases, sepsis, skeletal myopathies, dissecting aortic aneurysm, and renal failure. In addition, it discusses the main factors causing a false-positive increase in the level of cardiac troponins: heterophile antibodies, rheumatoid factor, and alkaline phosphatase.

Key words: cardiology, cardiac troponins, physical activity, sepsis, cardiotoxicity, stroke, dissecting aortic aneurysm, renal failure, glomerular filtration rate, false-positive results.

For citation: Chaulin A., Karslyan L., Aleksandrov A. et al. Elevated cardiac specific troponin concentration in the absence of myocardial infarction. Part 2 // *Vrach.* – 2020; 31 (4): 38–45. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-04-07>