

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ СЕРДЕЧНЫХ ТРОПОНИНОВ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, НЕ СТРАДАЮЩИХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Чаулин А.М.^{1,2}, Свечков Н.А.^{1,2}, Волкова С.Л.², Григорьева Ю.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;

²ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара

Пожилые пациенты в силу своих морфофункциональных особенностей и многочисленных сопутствующих (коморбидных) патологических состояний нуждаются в специальных лечебно-диагностических мероприятиях. Одним из ключевых способов диагностики инфаркта миокарда является лабораторное исследование уровней сердечных тропонинов в сыворотке крови. Однако с внедрением в клиническую медицину высокочувствительных методов определения произошло расширение диагностических возможностей сердечных тропонинов. Во многих клинических исследованиях было показано, что диагностическая ценность сердечных тропонинов выходит далеко за рамки определения инфаркта миокарда. Выявлено, что у лиц пожилого возраста многие хронические заболевания вызывают повреждение миокарда и повышение концентрации сердечных тропонинов. В данной обзорной статье мы рассматриваем диагностическую ценность высокочувствительных сердечных тропонинов у пожилых пациентов, не страдающих инфарктом миокарда. На основании проведенного обзора литературы мы пришли к выводу о необходимости постоянного мониторинга концентрации сердечных тропонинов у пожилых пациентов, страдающих следующими нозологиями: сахарным диабетом, артериальной гипертензией, хронической болезнью почек (ХБП), кардиомиопатией, сердечной недостаточностью, легочной гипертензией, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), заболеваниями периферических артерий, ишемическим инсультом, сепсисом, синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сердечные тропонины, пожилые пациенты, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, синдром обструктивного апноэ сна, хроническая обструктивная болезнь легких.

DIAGNOSTIC VALUE OF CARDIAC TROPONINS IN ELDERLY PATIENTS WITHOUT MYOCARDIAL INFARCTION

Chaulin A.M.^{1,2}, Svechkov N.A.^{1,2}, Volkova S.L.², Grigoreva Y.V.¹

¹FGBOU HE «Samara state medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;

²GBUZ «Samara regional clinical cardiology dispensary», Samara

Elderly patients, due to their morphofunctional features and numerous concomitant (comorbid) pathological conditions, need special medical and diagnostic measures. One of the key ways to diagnose myocardial infarction is laboratory testing of serum levels of cardiac troponins. However, with the introduction of highly sensitive detection methods in clinical medicine, the diagnostic capabilities of cardiac troponins have expanded. Many clinical studies have shown that the diagnostic value of cardiac troponins goes far beyond myocardial infarction. It was found that in the elderly, many chronic diseases cause damage to the myocardium and an increase in the concentration of cardiac troponins. In this review article, we review the diagnostic value of highly sensitive cardiac troponins in elderly patients who do not suffer from myocardial infarction. Based on the literature review, we concluded that it is necessary to constantly monitor the concentration of cardiac troponins in elderly patients suffering from the following nosologies: diabetes mellitus, arterial hypertension, chronic kidney disease (CKD), cardiomyopathy, heart failure, pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), peripheral artery disease, ischemic stroke, sepsis, obstructive sleep apnea syndrome (OSA) and oncological diseases.

Keywords: cardiovascular diseases, cardiac troponins, elderly patients, diabetes mellitus, chronic kidney disease, cardiomyopathy, chronic obstructive pulmonary disease.

Изучение клинико-диагностической ценности лабораторных биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) считается одним из приоритетных научно-исследовательских

направлений, ориентированных на совершенствование своевременной диагностики и лечения ССЗ [1–3]. К числу ключевых и наиболее изученных биомаркеров ССЗ, безусловно, относятся сердечные тропонины. Сердечные тропонины Т и I – это высокоспецифичные и чувствительные белки, которые могут высвобождаться при повреждении миокардиальных клеток, поэтому они были введены в качестве предпочтительного биомаркера для диагностики инфаркта миокарда [4–6]. Относительно недавно для использования в клинической практике были одобрены более чувствительные методы определения сердечных тропонинов, называемые высокочувствительным сердечным тропонином Т (hs-cTnT) и высокочувствительным сердечным тропонином I (hs-cTnI) [5, 7]. Эти высокочувствительные методики детекции сердечных тропонинов не только ускорили диагностику инфаркта миокарда, но и значительно расширили их диагностические возможности. Так, в недавних работах описываются весьма многочисленные механизмы повышения сердечных тропонинов при целом ряде нозологий, помимо инфаркта миокарда [8, 9]. Высокочувствительные методы определения сердечных тропонинов могут выявлять даже самые незначительные и обратимые повреждения миокарда, которые возникают у здоровых людей при физических нагрузках и психоэмоциональных стрессах [8, 10]. При использовании высокочувствительных методов также недавно были обнаружены циркадные ритмы сердечных тропонинов [11–13] и открылись перспективы определения сердечных тропонинов в биологических жидкостях, полученных неинвазивным путем: моче и ротовой жидкости [14–16].

Для оптимизации диагностики и последующего лечения сердечно-сосудистых заболеваний отдельные категории пациентов, в частности пожилые люди, в силу своих морфофункциональных особенностей, а также наличия большого количества коморбидных патологий заслуживают отдельного внимания [17, 18]. Новые диагностические возможности сердечных тропонинов открывают возможные перспективы для улучшения ведения пожилых пациентов, страдающих многими заболеваниями, вызывающими повреждение сердечной мышечной ткани.

Было показано, что повышение уровня сердечных тропонинов у пожилых пациентов далеко не всегда связано с инфарктом миокарда [7]. Учитывая, что неожиданное повышение концентрации сердечных тропонинов у пожилых пациентов без инфаркта миокарда является серьезной проблемой при его интерпретации, особенно в отделениях неотложной помощи, необходимо оптимизировать проведение дифференциальной диагностики и понимать клиническую роль повышенного значения уровня сердечных тропонинов у пожилых пациентов. Соответственно, можно будет предотвратить ошибочную постановку диагноза и дальнейшее некорректное лечение данных пациентов. Поэтому особое внимание следует

уделять любым состояниям, которые могут быть связаны с повышенными значениями сердечных тропонинов у пожилых пациентов.

Цель настоящей статьи заключается в обсуждении диагностической ценности сердечных тропонинов у пожилых пациентов, не страдающих инфарктом миокарда. По ходу статьи мы рассмотрим данные крупных зарубежных исследований и выделим основные нозологии, которые приводят к повреждению миокарда и повышению уровней сердечных тропонинов у пожилых пациентов.

Основные заболевания, связанные с повышением уровней сердечных тропонинов у пожилых пациентов

В крупном исследовании О. Tang с коллегами изучалась диагностическая ценность hs-cTnT и hs-cTnI у 1835 пожилых пациентов (возраст 67–89 лет), страдающих сахарным диабетом. Было показано, что повышение уровней высокочувствительных сердечных тропонинов ($\geq 9,4$ нг/л для hs-cTnI, ≥ 25 нг/л для hs-cTnT) связано с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек, заболеваниями легких, гипертонией и деменцией. За медианный период наблюдения за данными пациентами в 6,2 года умерли 418 человек, при этом смерти в основном были подвержены лица с повышенными hs-cTnT и hs-cTnI. Согласно статистическим расчетам, высокий уровень hs-cTnI (отношение шансов 3,0 [95%-ный доверительный интервал 1,7–5,4]) или hs-cTnT (отношение шансов 3,3 [95%-ный доверительный интервал 1,8–6,2]) был связан с повышенной смертностью [19]. Тем самым, опираясь на результаты определения повышенных уровней сердечных тропонинов, можно выявлять пожилых пациентов с сахарным диабетом, имеющих высокий риск смерти.

J. McEvoy с соавт. в исследовании Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), изучая диагностическую ценность hs-cTnT в большой группе пациентов (n=6516), отметили, что повышенные значения hs-cTnT связаны с артериальной гипертензией. Исходный уровень hs-cTnT также был тесно связан с гипертрофией левого желудочка при электрокардиографии в течение 6 лет (отношение шансов 5,19 [95%-ный доверительный интервал, 1,49–18,08] для пациентов с hs-cTnT ≥ 14 по сравнению с лицами, у которых hs-cTnT < 5 нг/л). На основании данных наблюдений исследователи пришли к выводу о том, что при помощи определения hs-cTnT можно выявлять людей, которым будет полезны мониторинг артериального давления и проведение комплекса профилактических мер, направленных на предотвращение развития артериальной гипертензии [20].

D. McGill et. al. исследовали прогностическую ценность hs-cTnT у пожилых пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Было установлено, что hs-TnT является наиболее ценным биомаркером для прогностической классификации смертности от всех

причин среди всех обычно используемых биомаркеров в популяции пожилых пациентов, проходящих диализ по поводу ХБП [21]. R. Dubin с коллегами также сообщили о связи расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) с уровнями hs-TnT: у пожилых лиц с более низкой pСКФ концентрации hs-TnT были достоверно выше [22]. Это, возможно, свидетельствует о важной роли почечной фильтрации в элиминации сердечных тропонинов из крови, а при нарушении функционирования гломерулярного фильтра, обусловленном ХБП (низкой pСКФ), происходит повышение уровня кардиомаркеров [8, 14]. Исследователи обнаружили, что по уровню hs-TnT можно выявлять пожилых пациентов с ХБП, имеющих более высокий сердечно-сосудистый риск [22].

T. Kubo с соавт. в своем исследовании изучали диагностическую значимость высокочувствительного сердечного тропонина T для прогнозирования развития неблагоприятных событий у пациентов, страдающих кардиомиопатиями. В течение среднего периода наблюдения $4,1 \pm 2,0$ года у 32 из 99 (32%) пожилых пациентов в группе с аномальным hs-cTnT возникли неблагоприятные сердечно-сосудистые события: сердечно-сосудистая смерть, незапланированные госпитализации по поводу сердечной недостаточности, стойкая желудочковая тахикардия, эмболические события и прогрессирование сердечной недостаточности до функционального класса III или IV по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. У пациентов с нормальными значениями hs-cTnT подобные события возникали гораздо реже, всего у 6 из 84 (7%) пациентов с нормальными значениями. В результате исследователи пришли к выводу, что повышенные значения hs-TnT (>14 нг/л) являются независимыми предикторами неблагоприятного исхода у пожилых пациентов с кардиомиопатиями, а более высокая степень отклонения значения hs-cTnT от референсного интервала связана с более высоким риском сердечно-сосудистых событий [23].

В недавнем метаанализе S. Xu et. al. изучалась связь уровней сердечных тропонинов со смертностью пациентов от легочной гипертензии. По данным отдельных исследований, повышение уровня сердечных тропонинов было отмечено у 14,3–94,5% пациентов с легочной гипертензией. При этом смертность в группе пожилых пациентов, имеющих повышенные значения сердечных тропонинов, была выше, чем в группе пожилых пациентов с отрицательным результатом. Таким образом, повышение сердечных тропонинов в сыворотке стало независимым предиктором повышенного риска смерти у пожилых пациентов с легочной гипертензией [24].

Как отмечалось ранее, пожилые пациенты имеют повышенный риск возникновения коморбидности, при этом одним из частых сочетаний является коморбидность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ССЗ [17, 18, 25]. О неблагоприятном

патофизиологическом воздействии ХОБЛ на миокард свидетельствует повышение уровня сердечных тропонинов у данных пациентов. Возможные механизмы повышения сердечных тропонинов при ХОБЛ связаны с перегрузкой миокарда правых отделов сердца, в условиях которой происходят сначала процессы гипертрофии, а потом дистрофии и некроза кардиомиоцитов [17, 26]. Так, по данным систематического обзора R Pavašini с соавт., включившего 10 клинических исследований, уровни сердечных тропонинов были повышены у 18–73% пожилых пациентов с ХОБЛ. Повышение сердечных тропонинов было значительно связано с повышенным риском смертности от всех причин у пожилых пациентов (отношение шансов 1,69; 95%-ный доверительный интервал 1,25–2,29). При проведении статистического анализа в зависимости от типа сердечного тропонина оказалось, что Tn T, по-видимому, более полезен для прогнозирования смертности от всех причин по сравнению с Tn I (отношение шансов 3,39, 95%-ный доверительный интервал 0,86–13,36 против отношения шансов 1,54; 95%-ный доверительный интервал 1,2–1,96 соответственно) [27]. В целом это исследование отчетливо подчеркивает необходимость мониторинга уровней сердечных тропонинов у пожилых пациентов, страдающих ХОБЛ.

Y. Fan et. al., изучая связь сердечных тропонинов у пожилых пациентов с острым ишемическим инсультом, обнаружили, что повышенные уровни сердечных тропонинов значимо связаны с повышенным риском общей смертности (отношение шансов: 2,53; 95%-ный доверительный интервал 1,83–3,50). Прогностическое значение повышения сердечного тропонина для риска смерти от всех причин было более сильным (отношение шансов: 3,54; 95%-ный доверительный интервал 2,09–5,98) во время пребывания в больнице. Таким образом, определение уровня сердечного тропонина при поступлении может помочь в ранней стратификации риска смерти у пожилых пациентов с ишемическим инсультом [28].

Учитывая, что синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) связан с повышенным риском ССЗ, исследователи выдвинули предположение о развитии субклинического повреждения миокарда при СОАС. Так, в результате возникновения периодов гипоксемии и скачков артериального давления во время сна при СОАС могут повреждаться клетки, чувствительные к данным воздействиям, коими являются кардиомиоциты. И, по данным клинического исследования, hs-cTnT может повышаться примерно у 40% пожилых пациентов с СОАС, причем более высокие уровни hs-cTnT связаны с более тяжелым течением СОАС [29].

N. Pavo et. al. изучали прогностическую ценность hsTnT у онкологических пациентов пожилого возраста без клинических признаков ССЗ. Более высокие уровни hs-TnT были тесно связаны со смертностью от всех причин, что заставляет предполагать наличие субклинических функциональных и морфологических повреждений миокарда, напрямую

связанных с прогрессированием онкологического заболевания у пожилых пациентов [30]. Важной проблемой при лечении онкологических заболеваний является высокая кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов. Часто при успешном излечении пациентов от онкологических заболеваний они погибают от развития сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных химиотерапией [10, 31]. Уровни сердечных тропонинов у онкологических пациентов, проходящих химиотерапию, способны значительно повышаться, в связи с чем могут использоваться в качестве прогностических биомаркеров [31].

Согласно недавнему исследованию, которое оценивало 14 сопутствующих заболеваний у примерно 7000 пожилых пациентов, у которых не было инфаркта миокарда, повышенные уровни hs-cTnT были статистически значимыми для ХБП, кардиомиопатии, ХОБЛ, сахарного диабета и анемии ($p < 0,0001$) [32]. По другим данным, выраженное влияние на рост hs-cTnT у пожилых пациентов оказывают артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, заболевания периферических артерий, цереброваскулярные заболевания и ряд других [33–35]. В частности, S. Sedighi в крупном ретроспективном исследовании гериатрических пациентов (>65 лет), не страдающих инфарктом миокарда, обнаружил слабую корреляцию hs-TnT с возрастом ($r=0,17$, $p < 0,0001$). Однако в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний и их количества уровни hs-TnT значительно варьировали. При этом повышенные уровни hs-TnT у гериатрических пациентов в основном были связаны с почечной недостаточностью, сердечными миопатиями, хронической обструктивной болезнью легких, диабетом и анемией. На основании полученных результатов исследователи пришли к выводу о необходимости разработки руководств для точной оценки повышения hs-TnT у гериатрических пациентов, страдающих данными сопутствующими заболеваниями [33].

Одно исследование показало, что повышенное значение cTn может быть связано с тяжестью сепсиса [36]. При этом умеренно чувствительный тропонин T был повышен у 60%, а высокочувствительный тропонин T – у 100% пациентов, страдающих сепсисом. В связи с тем, что повышенные уровни тропонинов ассоциируются с тяжестью заболевания и смертностью от сепсиса, их можно использовать в качестве раннего прогностического биомаркера септического шока. Интересно, что после исключения сепсиса или других сопутствующих заболеваний прогностическая эффективность повышения сердечных тропонинов среди пациентов с цереброваскулярными заболеваниями была не менее важна [37].

В другом одноцентровом ретроспективном исследовании A. Di Micoli изучались не связанные с острым инфарктом миокарда причины повышения сердечных тропонинов T и I у пожилых пациентов (>65 лет). По данным множественной логистической регрессии, у

пожилых пациентов (n=333) только 4 переменные независимо связаны с увеличением уровня сердечного тропонина Т: возраст ($p<0,0001$), рСКФ ($p=0,01$), креатинин ($p=0,02$) и мочевиная ($P=0,04$), $R^2=0,30$. По данным аналогичного метода статического анализа 4 переменными, которые были ассоциированы с повышенными уровнями сердечного тропонина I, были: возраст ($p<0,0001$), гликемия ($p=0,004$), рСКФ ($p=0,01$) и лейкоциты ($p=0,02$), $R^2=0,17$. Также весьма примечательно, что количество пациентов, имеющих повышенные уровни сердечных тропонинов, значительно увеличивается с возрастом (сердечный тропонин Т: 65–74 года – у 22,2%, 75–84 года – у 48,5%, ≥ 85 лет – у 79,5%; сердечный тропонин I: 65–74 года – у 4,3%, 75–84 лет – у 8,1%, ≥ 85 лет – у 22,5%, $p<0,0001$) [38]. Таким образом, возраст оказывается наиболее важным фактором, связанным с повышенными уровнями сердечных тропонинов у пациентов, не страдающих инфарктом миокарда, при этом уровень сердечного тропонина Т у пожилых повышается гораздо чаще по сравнению с уровнем тропонина I [38].

Заключение

Поскольку сердечные тропонины выявляют повреждения миокарда независимо от причины возникновения, их диагностическая и прогностическая ценность выходит далеко за рамки определения инфаркта миокарда. Иными словами, кардиомиоциты могут повреждаться при самых различных нозологиях, что следует использовать для оптимального ведения пациентов. При этом особого внимания заслуживают пожилые пациенты, поскольку снижаются адаптационно-компенсаторные возможности многих органов, что повышает вероятность развития субклинических повреждений, которые могут выявляться при помощи высокочувствительных методов определения сердечных тропонинов. Так, показано, что с возрастом уровни высокочувствительных сердечных тропонинов в сыворотке крови у пожилых людей повышаются, а это может говорить о повреждении кардиомиоцитов, обусловленном протеканием ряда заболеваний, которые на ранних стадиях имеют субклиническое течение. На основании проведенного анализа литературы мы пришли к выводу о том, что значения сердечных тропонинов следует рассматривать в качестве значимых независимых факторов риска смертности и заболеваемости у пожилых пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, хронической болезнью почек, кардиомиопатией, сердечной недостаточностью, легочной гипертензией, хронической обструктивной болезнью легких, заболеваниями периферических артерий, ишемическим инсультом, сепсисом, синдромом обструктивного апноэ сна и различными типами рака. В связи с этим для оптимального ведения пациентов с вышеперечисленными нозологиями рекомендуется проводить определение уровня высокочувствительных сердечных тропонинов в сыворотке крови. В целом необходимы дальнейшие исследования для уточнения диагностической и прогностической ценности высокочувствительных сердечных

тропонинов и разработка рекомендаций по оптимальному проведению диагностического мониторинга уровней сердечных тропонинов у пожилых пациентов, страдающих отмеченными выше нозологиями.

Список литературы

1. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека // Кардиология. 2019. Т. 59. № 11. С. 66-75.
2. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. MicroRNAs in Atrial Fibrillation: Pathophysiological Aspects and Potential Biomarkers. International Journal of Biomedicine. 2020. vol. 10. no. 3. P. 198-205.
3. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Дупляков Д.В. Способы моделирования атеросклероза у кроликов // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30101> (дата обращения: 21.10.2020).
4. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). J Am Coll Cardiol. 2018. vol. 72. no. 18. P. 2231-2264.
5. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Simoons M.L., Chaitman B.R., White H.D.; Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for Universal Definition of Myocardial Infarction; Authors/Task Force Members Chairpersons, Thygesen K., Alpert J.S., White H.D.; Biomarker Subcommittee, Jaffe A.S., Katus H.A., Apple F.S., Lindahl B., Morrow D.A.; ECG Subcommittee, Chaitman B.R., Clemmensen P.M., Johanson P., Hod H.; Imaging Subcommittee, Underwood R., Bax J.J., Bonow J.J., Pinto F., Gibbons R.J.; Classification Subcommittee, Fox K.A., Atar D., Newby L.K., Galvani M., Hamm C.W.; Intervention Subcommittee, Uretsky B.F., Steg P.G., Wijns W., Bassand J.P., Menasche P., Ravkilde J.; Trials & Registries Subcommittee, Ohman E.M., Antman E.M., Wallentin L.C., Armstrong P.W., Simoons M.L.; Trials & Registries Subcommittee, Januzzi J.L., Nieminen M.S., Gheorghide M., Filippatos G.; Trials & Registries Subcommittee, Luepker R.V., Fortmann S.P., Rosamond W.D., Levy D., Wood D.; Trials & Registries Subcommittee, Smith S.C., Hu D., Lopez-Sendon J.L., Robertson R.M., Weaver D., Tendera M., Bove A.A., Parkhomenko A.N., Vasilieva E.J., Mendis S.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Bax J.J., Baumgartner H., Ceconi C., Dean V., Deaton C., Fagard R., Funck-Brentano C.,

Hasdai D., Hoes A., Kirchhof P., Knuuti J., Kolh P., McDonagh T., Moulin C., Popescu B.A., Reiner Z., Sechtem U., Sirnes P.A., Tendera M., Torbicki A., Vahanian A., Windecker S.; Document Reviewers, Morais J., Aguiar C., Almahmeed W., Arnar D.O., Barili F., Bloch K.D., Bolger A.F., Botker H.E., Bozkurt B., Bugiardini R., Cannon C., de Lemos J., Eberli F.R., Escobar E., Hlatky M., James S., Kern K.B., Moliterno D.J., Mueller C., Neskovic A.N., Pieske B.M., Schulman S.P., Storey R.F., Taubert K.A., Vranckx P., Wagner D.R. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012. vol. 60. no. 16. P. 1581-1598.

6. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1 (обзор литературы) // *Клиническая практика*. 2020. Т. 11. № 3. [Электронный ресурс]. URL: <https://journals.eco-vector.com/clinpractice/article/view/34284> (дата обращения: 21.10.2020).

7. Alcalai R., Planer D., Culhaoglu A., Osman A., Pollak A., Lotan C. Acute coronary syndrome vs nonspecific troponin elevation: clinical predictors and survival analysis. *Arch Intern Med*. 2007. vol. 167. no. 3. P. 276-281.

8. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1 // *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019. Т. 7. № 2. С. 13-23.

9. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 2 // *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019. Т. 7. № 2. С. 24–35.

10. Chaulin A.M., Abashina O.E., Duplyakov D.V. Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents. *Russian Open Medical Journal* 2020; 9: e0305. [Электронный ресурс]. URL: <https://romj.org/files/pdf/2020/romj-2020-0305.pdf> (дата обращения: 17.10.2020).

11. Чаулин А.М., Дуплякова П.Д., Дупляков Д.В. Циркадные ритмы сердечных тропонинов: механизмы и клиническое значение // *Российский кардиологический журнал*. 2020. № 25:4061. [Электронный ресурс]. URL: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/4061> (дата обращения: 21.10.2020).

12. Klinkenberg L.J., Wildi K., van der Linden N., Kouw I.W., Niens M., Twerenbold R., Rubini Gimenez M., Puelacher C., Daniel Neuhaus J., Hillinger P., Nestelberger T., Boeddinghaus J., Grimm K., Sabti Z., Bons J.A., van Suijlen J.D., Tan F.E., Ten Kate J., Bekers O., van Loon L.J., van Dieijen-Visser M.P., Mueller C., Meex S.J. Diurnal Rhythm of Cardiac Troponin: Consequences for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem*. 2016. vol. 62. no. 12. P. 1602-1611.

13. Fournier S., Iten L., Marques-Vidal P., Boulat O., Bardy D., Beggah A., Calderara R., Morawiec B., Lauriers N., Monney P., Iglesias J.F., Pascale P., Harbaoui B., Eeckhout E., Muller O. Circadian rhythm of blood cardiac troponin T concentration. *Clin Res Cardiol.* 2017. vol. 106. no. 12. P. 1026-1032.
14. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Особенности метаболизма сердечных тропонинов (обзор литературы) // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2019. Т. 8. № 4. С. 103-115.
15. Pervan P., Svagusa T., Prkacin I., Savuk A., Bakos M., Perkov S. Urine high-sensitive troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae.* 2017. vol. 13. no. 3. P. 62-64.
16. Mirzaii-Dizgah I, Riahi E. Salivary high-sensitivity cardiac troponin T levels in patients with acute myocardial infarction. *Oral Diseases.* 2013. vol. 19. no. 2. P. 180-184.
17. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Коморбидность: хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания // *Практическая медицина.* 2020. Т. 18. № 1. С. 26-31.
18. Violan C., Foguet-Boreu Q., Flores-Mateo G., Salisbury C., Blom J., Freitag M., Glynn L., Muth C., Valderas J.M. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One.* 2014. vol. 9. no. 7. e102149.
19. Tang O., Daya N., Matsushita K., Coresh J., Sharrett A.R., Hoogeveen R., Jia X., Windham B.G., Ballantyne C., Selvin E. Performance of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays to Reflect Comorbidity Burden and Improve Mortality Risk Stratification in Older Adults With Diabetes. *Diabetes Care.* 2020. vol. 43. no. 6. P. 1200-1208.
20. McEvoy J.W., Chen Y., Nambi V., Ballantyne C.M., Sharrett A.R., Appel L.J., Post W.S., Blumenthal R.S., Matsushita K., Selvin E. High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Risk of Hypertension. *Circulation.* 2015. vol. 132. no. 9. P. 825-833.
21. McGill D., Talaulikar G., Potter J.M., Koerbin G., Hickman P.E. Over time, high-sensitivity TnT replaces NT-proBNP as the most powerful predictor of death in patients with dialysis-dependent chronic renal failure. *Clin Chim Acta.* 2010. vol. 411. no. 13-14. P. 936-939.
22. Dubin R.F., Li Y., He J., Jaar B.G., Kallem R., Lash J.P., Makos G., Rosas S.E., Soliman E.Z., Townsend R.R., Yang W., Go A.S., Keane M., Defilippi C., Mishra R., Wolf M., Shlipak M.G.; CRIC Study Investigators. 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. vol. 14. P. 229.
23. Kubo T., Kitaoka H., Yamanaka S., Hirota T., Baba Y., Hayashi K., Iiyama T., Kumagai N., Tanioka K., Yamasaki N., Matsumura Y., Furuno T., Sugiura T., Doi Y.L. Significance of high-

sensitivity cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. vol. 62. no. 14. P. 1252-1259.

24. Xu S.L., Yang J., Zhang C.F., Xu S.Y., Zhao F.Y., Liu L.Q., Xie C.L., Xing X.Q., Zhu Y. Serum cardiac troponin elevation predicts mortality in patients with pulmonary hypertension: A meta-analysis of eight cohort studies. *Clin. Respir. J.* 2019. vol. 13. no. 2. P. 82-91.

25. Barnes P.J. Senescence in COPD and Its Comorbidities. *Annu. Rev. Physiol.* 2017. vol. 79. P. 517-539.

26. Чаулин А.М., Милютин И.Н., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: распространенность, факторы риска и диагностика // *Врач.* 2020. Т. 31. № 9. С. 28-34.

27. Pavasini R., d'Ascenzo F., Campo G., Biscaglia S., Ferri A., Contoli M., Papi A., Ceconi C., Ferrari R. Cardiac troponin elevation predicts all-cause mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2015. vol. 191. P. 187-193.

28. Fan Y., Jiang M., Gong D., Man C., Chen Y. Cardiac troponin for predicting all-cause mortality in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2018. vol. 38. no. 2. BSR201711178.

29. Randby A., Namtvedt S.K., Einvik G., Hrubos-Strøm H., Hagve T.A., Somers V.K., Omland T. Obstructive sleep apnea is associated with increased high-sensitivity cardiac troponin T levels. *Chest.* 2012. vol. 142. no. 3. P. 639-646.

30. Pavo N., Raderer M., Hülsmann M., Neuhold S., Adlbrecht C., Strunk G., Goliash G., Gisslinger H., Steger G.G., Hejna M., Köstler W., Zöchbauer-Müller S., Marosi C., Kornek G., Auerbach L., Schneider S., Parschalk B., Scheithauer W., Pirker R., Drach J., Zielinski C., Pacher R. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart.* 2015. vol. 101. no. 23. P. 1874-1880.

31. Zheng P.P., Li J., Kros J.M. Breakthroughs in modern cancer therapy and elusive cardiotoxicity: Critical research-practice gaps, challenges, and insights. *Med Res Rev.* 2018. vol. 38. no. 1. P. 325-376.

32. Sedighi S.M., Prud'Homme P., Ghachem A., Lepage S., Nguyen M., Fulop T., Khalil A. Increased level of high-sensitivity cardiac Troponin T in a geriatric population is determined by comorbidities compared to age. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2019. vol. 22. P. 187-191.

33. Sedighi S.M., Fulop T., Mohammadpour A., Nguyen M., Prud'Homme P., Khalil A. Elevated cardiac troponin levels in geriatric patients without ACS: role of comorbidities. *CJC Open.* 2020. DOI: 10.1016/j.cjco.2020.07.017.

34. Árnadóttir Á., Vestergaard K.R., Pallisgaard J., Sölétormos G., Steffensen R., Goetze J.P., Iversen K. High-sensitivity cardiac troponin T is superior to troponin I in the prediction of mortality in patients without acute coronary syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2018. vol. 259. P. 186-191.
35. Bardají A., Cediél G., Carrasquer A., de Castro R., Sánchez R., Boqué C. Troponin elevation in patients without acute coronary syndrome. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed).* 2015. vol. 68. no. 6. P. 469-476.
36. Røsjø H., Varpula M., Hagve T.A., Karlsson S., Ruokonen E., Pettilä V., Omland T. FINNSEPSIS Study Group. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intensive Care Med.* 2011. vol. 37. no. 1. P. 77-85.
37. VanHouten J., Fricker G., Collins B., Bhatia R., Ellis C., Schrag M. Circulating Troponin I Level in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018. vol. 18. no. 6. P. 32.
38. Di Micoli A., Scarciello C., De Notariis S., Cavazza M., Muscari A. Determinants of troponin T and I elevation in old patients without acute coronary syndrome. *Emergency Care J.* 2019. vol. 15. no. 1. DOI: 10.4081/ecj.2019.7798.