

УДК 616.1

РОЛЬ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО ТРОПОНИНА-I В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.В. Белинова, А.Г. Полупанов, И.С. Сабиров

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующее место по распространенности и смертности во всем мире. На протяжении многих лет изучаются биомаркеры, которые рассматриваются как предикторы сердечно-сосудистой смертности. В настоящей статье описывается роль высокочувствительного тропонина-I и его влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний, смертности, а также уделяется внимание его значению у лиц без органической патологии. Данная статья наглядно подтверждает необходимость раннего определения уровня высокочувствительного тропонина-I для предотвращения распространения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: высокочувствительный тропонин-I; сердечно-сосудистые заболевания; смертность; биомаркер.

ЖҮРӨК-КАН ТАМЫР ООРУЛАРЫНЫН ӨНҮГҮҮСҮНДӨ ЖАНА ӨРЧҮП КЕТҮҮСҮНДӨ СЕЗГИЧТИГИ ЖОГОРУ БОЛГОН ТРОПОНИН-I ДИН РОЛУ

А.В. Белинова, А.Г. Полупанов, И.С. Сабиров

Азыркы учурда жүрөк-кан тамыр оорулары таркалышы жана өлүмү боюнча дүйнө жүзүндө алдыңкы орунду ээлейт. Көп жылдардан бери жүрөк-кан тамыр ооруларынан өлүмгө учуроолордун алдын ала божомолдогуч катары биомаркерлер изилденип келет. Бул макалада сезгичтиги жогору болгон тропонин-I дин ролу жана анын жүрөк-кан тамыр ооруларына, өлүмгө учуроолорго тийгизген таасири сүрөттөлөт, ошондой эле органикалык патологиясыз адамдардагы анын маанисине көңүл бурулат. Бул макала жүрөк-кан тамыр ооруларынын жайылышын жана өлүмдүн алдын алуу үчүн жогорку сезгич тропонин-I дин деңгээлин эрте аныктоонун зарылдыгын көрсөтмөлүү тастыктайт.

Түйүндүү сөздөр: сезгичтиги жогору болгон тропонин-I; жүрөк-кан тамыр оорулары; өлүм; биомаркер.

THE ROLE OF HIGHLY SENSITIVE TROPONIN-I IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF CARDIOVASCULAR DISEASES

A. V. Belinova, A. G. Polupanov, I. S. Sabirov

Currently, cardiovascular diseases occupy a leading place in terms of prevalence and mortality worldwide. Biomarkers that are considered predictors of cardiovascular mortality have been studied for many years. This article describes the role of highly sensitive troponin-I and its effect on the course of cardiovascular diseases, mortality, and also pays attention to its significance in individuals without organic pathology. This article clearly confirms the need for early determination of the level of highly sensitive troponin-I to prevent the spread of cardiovascular morbidity and mortality.

Keywords: highly sensitive troponin-I; cardiovascular diseases; mortality; biomarker.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности, заболеваемости и госпитализации во всем мире [1–3]. Согласно статистике ВОЗ, еже-

годно от инфаркта миокарда умирают 4,3 млн жителей Европы, что составляет примерно 48 % от общего количества причин смерти. Стратификация риска для пациентов является важнейшей

целью, поскольку она включает в себя стратегию дальнейшего наблюдения и терапии. В качестве инструментов прогностической стратификации рассматриваются различные биомаркеры [4, 5]. За последние годы в этом отношении было оценено более 100 новых биомаркеров, а также опубликовано более 4000 клинических исследований [4]. Согласно принципам доказательной клинической медицины, биомаркер должен быть не только независимым предиктором в моделях множественной регрессии, но и влиять на тактику ведения пациентов, что определяет его экономическую эффективность, что было освещено авторами Emdin M. и Price C.P. в 2009 и 2007 гг., соответственно. Для прогнозирования риска в итоге рекомендуются очень немногие лабораторные биомаркеры [6, 7].

Тропониновые тесты (сTn) используются в клинической практике с 80-х годов прошлого столетия и до настоящего времени рассматривались как лабораторный критерий диагностики инфаркта миокарда (ИМ). Тропонин – это белок, участвующий в процессе мышечного сокращения. Он содержится в поперечнополосатой мускулатуре и сердечной мышце. Считают, что при гибели кардиомиоцитов происходит разрушение тропомиозиновых комплексов и поступление тропонинов (Tn) в периферический кровоток. Tn содержится в кардиомиоцитах преимущественно в структурно-организованной форме (связан с миофиламентами сократительного аппарата клетки) и лишь небольшое его количество находится в цитоплазме в свободном виде – до 7 %, что было показано в работах Agewall S. с соавт. в 2010 г. Тропониновый комплекс состоит из трех компонентов – TnT, TnI, TnС и участвует в обеспечении сократительной функции кардиомиоцитов. К кардиоспецифичным маркерам некроза относят TnT и TnI, в то время как TnС идентичен по аминокислотному составу в кардиомиоцитах и скелетных мышцах. Содержание TnT в кардиомиоцитах примерно в 2 раза больше, чем TnI. Длительное время выявление в кровотоке Tn расценивалось как признак некроза миокарда, но при этом в клинической практике использовался низкочувствительный метод определения Tn. Этот метод позволял выявлять только большие зоны некроза сердечной мышцы, в то время как мелкоочаговые ИМ остава-

лись не диагностированными. Этот метод не обнаруживал наличие Tn в кровотоке у больных стабильной стенокардией и у здоровых лиц. Ситуация существенно изменилась с появлением новых высокочувствительных и ультрачувствительных Tn-тестов.

В настоящее время в зависимости от степени чувствительности лабораторных методов определения Tn тесты подразделяются на 4 группы [8]:

- 1) низкочувствительные (ls-cTn) (способны выявлять лишь достаточно высокое содержание Tn в крови);
- 2) умеренночувствительные (ms-cTn);
- 3) высокочувствительные (hs-cTn);
- 4) ультрачувствительные (us-cTn).

Уже в 2011 г. Apple F.S. и соавт. были проведены исследования, в которых они отмечали значимость биомаркеров, в том числе высокочувствительного тропонина-I, в развитии и течении ССЗ. Высокочувствительные методы способны выявлять очень низкие концентрации Tn крови – 2–5 нг/л, а ультрачувствительные – до 0,01 нг/л. Использование hs-cTn методов в клинической практике способствовало установлению “нормального уровня” Tn. Так, за нормальный уровень Tn принимают уровень, соответствующий 99-й перцентили в популяции. 99-я перцентиль, или верхний предел нормы, – это уровень, при котором 99 из 100 лиц популяции будут иметь истинно отрицательный результат и только один из 100 – ложноположительный. Умеренно чувствительные тесты определяют содержание Tn крови, находящегося выше 99-й перцентили, высокочувствительные тесты – ниже уровня 99-й перцентили. Уровень, соответствующий 99-й перцентили, для диагностических тестов разных производителей колеблется от 8 до 20 нг/л – это еще описывали Edmin M. и соавт., Hlatky M.A. и соавт. в 2009 г. Нижний предел определения (НПО) для ультрачувствительных тестов различных производителей составляет 0,01–0,2 нг/л [3]. На сегодняшний день на европейском рынке доступен один из высокочувствительных тестов на тропонин-I (hs-cTnI, Abbott ARCHITECT STAT highly sensitive troponin I immunoassay). Этот анализ выявляет достоверные показатели примерно у 80–90 % населения в целом,

что также было доказано в работе Apple F.S. и соавт. в 2011 г.

Механизм повышения Tn крови при ишемии миокарда объясняется увеличением проницаемости клеточных мембран кардиомиоцитов. При незначительной ишемии миокарда в кровоток попадает преимущественно кардиальный TnT (сTnT), содержащийся в цитозольном пуле клеток, не связанный с миофиламентами кардиомиоцитов. Цитозольный пул составляет около 7 % от общего содержания Tn в кардиомиоците, поэтому высвобождение Tn из цитозольного пула кардиомиоцитов в кровоток сопровождается лишь небольшим повышением его уровня в крови. Hs-cTn-методы способны выявлять небольшое повышение Tn в крови. Более значимые и продолжительные эпизоды ишемии миокарда обуславливают выход в кровоток Tn из структурного пула, связанного с миофиламентами, что отражает процесс гибели кардиомиоцитов, что было отражено в работе Jaffe F.S. в 2012 г.

После внедрения в лабораторную практику иммуноанализов с повышенной аналитической чувствительностью (hs-методы) позволило выявить повышенные уровни сTnI и сTnT у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы не только при ОИМ, но и у пациентов с внекардиальной патологией (почечные, легочные и воспалительные заболевания) и даже у некоторых внешне здоровых лиц [9–12]. Считают, что причиной небольшого повышения hs-cTn у таких пациентов являются микроповреждения миокарда [13].

Высокочувствительный тропонин-I при хроническом коронарном синдроме (ХКС) и степени поражения коронарных артерий. Данные Omland T. и соавт. [14] показали прогностическую значимость уровня hs-cTnI в развитии кардиальных осложнений при ССЗ. Изначально оценивался исходный уровень hs-cTnI у 3623 больных с наличием стабильной стенокардии в возрасте $64 \pm 8,2$ года. До включения в исследование 56 % больных перенесли ИМ, 45 % – ЧКВ, 36 % – коронарное шунтирование. Уровни hs-cTnI выше 99-й перцентили выявлены у 11 % лиц. На протяжении 5 лет наблюдения неблагоприятные сердечно-сосудистые события зарегистрированы у 412 пациентов: случаев сердечно-сосудистой смерти и повтор-

ных госпитализаций в связи с ХСН было 203, нефатального ИМ – 209. Установлена взаимосвязь повышенных уровней hs-cTnI со случаями сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций в связи с ХСН. Авторы пришли к выводу о том, что повышение hs-cTnI прогностически неблагоприятно и является дополнительным маркером, свидетельствующим о неблагоприятном сердечно-сосудистом прогнозе, независимым от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

Shah A.S. и соавт. [15] и Melki D. и соавт. [16] обращают внимание на тот факт, что даже незначительное повышение hs-cTn (в нормальном диапазоне значений) отражает неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз. При этом, чем выше уровни hs-cTn, тем более неблагоприятен прогноз. В исследовании Shah A.S. с соавт. [15] показано, что среди пациентов с ХКС с исходными уровнями hs-cTnI >5 нг/л (использован hs-cTnI фирмы Abbot, для которого НПО составляет 1,2 нг/л, а 99-я перцентиль – 16 нг/л для женщин и 34 нг/л – для мужчин) частота случаев сердечной смерти и нефатального ИМ на протяжении последующего года наблюдения составила 3,3 %, в то время как среди лиц с уровнями hs-cTnI <5 нг/л – только 0,6 %.

Таким образом, результаты представленных исследований свидетельствуют, что повышение hs-cTn ассоциировано с более выраженным поражением коронарных артерий, а также с большей степенью тяжести миокардиальной ишемии. Повышенные уровни hs-cTn у больных стабильной стенокардией свидетельствуют о неблагоприятном сердечно-сосудистом прогнозе: повышенном риске госпитализаций в связи с ХСН, сердечной и общей смертности. При этом даже незначительное повышение hs-cTn (в диапазоне более НПО, но ниже 99-й перцентили) ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистой и общей смертности.

Оценка долгосрочного сердечно-сосудистого риска и уровень высокочувствительного тропонина-I. Anda Bularga и соавт. показали в своей работе, что hs-cTn является маркером сердечно-сосудистого риска, и его низкие концентрации могут быть использованы для оценки долгосрочного сердечно-сосудистого риска [17, 18]. Аналогичные данные были представлены

в 10-летнем исследовании MORGAM/BiomarCaRE [19] – изменение hs-cTnI связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что нашло подтверждение в исследованиях авторов об ассоциации сердечно-сосудистой смертности и ишемической болезни сердца [14] с уровнем hs-cTnI. В исследовании MORGAM/BiomarCaRE также отмечено, что hs-cTnI увеличивается с течением времени в общей популяции и изменение hs-cTnI связано с повышенным риском фатальных и нефатальных ССЗ. В этом же исследовании описан важный вывод, что hs-cTnI затмил некоторые традиционные факторы риска, такие как холестерин-ЛПНП и ИМТ в своем влиянии на прогноз при наличии ССЗ. Таким образом, изменение hs-cTnI важно для выявления лиц с высоким риском развития ССЗ.

В когортном исследовании MSIPS (Mental Stress Ischemia Prognosis Study) Muhammad Hammadah и соавт. за 10-летний период наблюдения у пациентов с уровнем hs-cTnI ниже 2,5 пг/мл, а также у респондентов с уровнем hs-cTnI 2,5–5 пг/мл не было зафиксировано случаев сердечно-сосудистой смерти или инфаркта миокарда. В то время как у 10 % лиц с уровнем hs-cTnI 5 пг/мл и у 12 % пациентов с уровнем выше 5 пг/мл за данный период наблюдения требовалась коронарная реваскуляризация. Среди пациентов с уровнем hs-cTnI 5 пг/мл, которые нуждались в реваскуляризации, во время наблюдения только у одного пациента были признаки ишемии миокарда на ЭКГ при поступлении [20].

Связь массы миокарда левого желудочка с уровнем высокочувствительного тропонина-I. Интересные данные были получены Bing R. с соавт., в исследовании SCOTHEART [21], в котором представлена связь массы миокарда левого желудочка, определяемой с помощью компьютерной томографии сердца и концентрацией hs-cTnI и натрийуретического пептида В-типа (BNP). Показано, что возраст и степень атеросклеротического поражения сосудов (оцениваемые по адаптированной КТ шкале Leaman score) были независимыми предикторами повышения концентрации тропонина и BNP. Предикторами повышенного тропонина в дополнение к артериальной гипертензии, систолическому артериальному давлению и индексу массы тела были мужской пол и индекси-

рованная масса левого желудочка, но не BNP. Напротив, женский пол и индексированный объем левого желудочка были предикторами повышенного уровня BNP, но не тропонина.

Хроническая сердечная недостаточность и роль высокочувствительного тропонина-I. Сердечная недостаточность (СН) является терминальной формой многих сердечных заболеваний [22]. Натрийуретические пептиды (НУП) и cTn независимо способствуют оценке сердечно-сосудистого риска, поскольку эти биомаркеры участвуют в различных патофизиологических механизмах, связанных с сердечной дисфункцией и прогрессированием СН [22]. Несколько исследований [23–26] показали, что сердечно-сосудистый риск прогрессивно возрастает в общей популяции даже при значениях cTn значительно ниже 99-го перцентиля [27]. Ранее и эффективное лечение необходимо для того, чтобы вернуть нормальную геометрию миокарда и замедлить прогрессирование СН [22]. В 2009 году Giannoni A. и соавт. описали в своей работе, что hs-cTn позволяет контролировать степень ремоделирования миокарда, а также выявлять пациентов с высоким риском развития СН, что, возможно, приводит к ранней диагностике и улучшению прогноза. Nagarajan V. с соавт. проводя мета-анализ 16 исследований, отметили, что у пациентов с ХСН повышенные значения hs-cTn увеличивали риск смертности на 2,85 %, а риски неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – на 2,38 %.

Высокочувствительный тропонин и внекардиальная патология. Как было отмечено выше, hs-cTn играет прогностическую роль в течении и внекардиальной патологии. Так, Leonie H.A. Broersen с соавт. (2020) представили данные мета-анализа, в котором продемонстрировано, что более высокие уровни hs-cTn могут свидетельствовать о повышенном риске развития как ишемического, так и геморрагического инсульта [28]. Появляются данные о более худшем прогнозе больных с ТЭЛА с высокими уровнями hs-cTn [29].

Физическая нагрузка и высокочувствительный тропонин-I. Также в литературе отмечено, что повышение тропонина нередко наблюдается при физической нагрузке (ФН). С помощью высокочувствительных тестов

удалось выявить тропонины и после психоэмоциональных стрессов. Одним из авторов, продемонстрировавших связь hs-cTn с ФН, был А. Mingels, который в 2009 г. обнаружил повышение уровней тропонинов (сTnT, сTnI и hs-cTnT) в 8–10 раз сразу после марафонской дистанции; определение через 24 часа после забега показало снижение концентрации тропонинов, однако все они превышали исходные показатели (до забега) в 3–4 раза. В работах Lipri G. с соавт., Nickman P.E. с соавт. также было показано, что длительные физические нагрузки приводят к краткосрочному повышению тропонинов, что связывают с воздействием катехоламинов на миокард, которые, как известно, могут приводить к временному нарушению метаболизма кардиомиоцитов и обратимому повреждению. Длительная и/или чрезмерная физическая нагрузка ведет к транзиторной (преходящей) ишемии миокарда, которая сопровождается обратимым повреждением кардиомиоцитов. Основанием для подобного утверждения считается более кратковременный подъем уровня тропонинов (12–72 часа в зависимости от длительности и тяжести физической нагрузки) по сравнению с длительной циркуляцией тропониновых белков при инфаркте миокарда [30]. O’Hanlon R. и соавт. также подтвердили обратимость миокардиальных нарушений по данным МРТ с гадолинием, которые не обнаружили очаги некроза, склероза и воспаления в миокарде у здоровых спортсменов с повышенной концентрацией кардиальных тропонинов во время физической нагрузки.

Таким образом, физическая нагрузка и психоэмоциональное напряжение может вызывать увеличение кардиальных тропонинов в несколько раз, но это повышение относительно кратковременное и не связано с необратимой гибелью кардиомиоцитов при длительной ишемии миокарда. Вероятно, это связано с образованием и высвобождением мембранных везикул, которые вместе с их белковым содержимым (цитозольный пул тропонинов и др.) поступают в кровоток либо возвращаются обратно в цитоплазму кардиомиоцита.

Значение высокочувствительного тропонина-I у здоровых лиц. Ряд исследований [23–26], включая также три мета-анализа [31–33],

показали, что у некоторых внешне здоровых лиц, без традиционных факторов риска, вне зависимости от генетической предрасположенности имеется повышенный сердечно-сосудистый риск, а 10-летнее исследование ULSAM-study (Uppsala Longitudinal Study of Adult Men) также подтверждает, что hs-cTnI является предиктором смертности в здоровой популяции.

Таким образом, имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что высокочувствительный тропонин-I является кардиоспецифичным маркером глобального сердечно-сосудистого риска. Он может быть рассмотрен для включения в оценку риска и также может отражать патофизиологическое прогрессирование от состояния здоровья миокарда до стадии его повреждения.

Литература

1. Goff D.C. Jr, Lloyd-Jones D.M., Bennett G. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. 63 (25 Pt B), 2935–2959 (2014).
2. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur. Heart J. 37 (29), 2315–2381 (2016).
3. Khambhati J., Allard-Ratick M., Hhindsa D. et al. The art of cardiovascular risk assessment // Clin. Cardiol. 41 (5), 677–684 (2018).
4. Collins D.R.L., Tompson A.C., Onakpoya I.J. et al. Global cardiovascular risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease in adults: systematic review of systematic reviews // BMJ. Open 7 (3), e013650 (2017).
5. Wang T.J. Assessing the role of circulating, genetic and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction // Circulation. 123 (5), 551–565 (2011).
6. Ponikowski P., Voors AA., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur. J. Heart Fail. 18 (8), 891–975 (2016).

7. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2017 ACCF/AHA/HFSA focused update for the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America // *Circulation*. 136 (6), e137–e161 (2017).
8. IFCC. Analytical characteristics of commercial and research cardiac troponin I and T assays declared by the manufacturer. 2012. Available from IFCC Troponin Tables ng/l Update December 2012. pdf. Accessed on 23 May, 2014.
9. Alvarez I., Hernandez L., Garcia H. et al. High-sensitivity troponin T assay in asymptomatic high cardiovascular risk patients. The TUSARC Registry. *Rev. Esp. Cardiol.* 70 (4), 261–266 (2017).
10. Hasler S., Manka R., Greutmann M. et al. Elevated high-sensitivity troponin T levels are associated with adverse cardiac remodelling and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy // *Swiss Med. Wkly* 146, w14285 (2016).
11. Neeland I.J., Drazner M.H., Berry J.D. et al. Biomarkers of chronic cardiac injury and hemodynamic stress identify a malignant phenotype of left ventricular hypertrophy in the general population // *J. Am. Coll. Cardiol.* 61 (2), 187–195 (2013).
12. Marjot J., Kaier T.E., Martin E.D. et al. Quantifying the release of biomarkers of myocardial necrosis from cardiac myocytes and intact myocardium // *Clin. Chem.* 63 (5), 990–996 (2017).
13. Masson S., Latini R., Mureddu G.F. et al. High-sensitivity cardiac troponin T for detection on subtle abnormalities of cardiac phenotype in a general population of elderly individuals // *J Intern Med.* 2013; 273 (3): 306–17.
14. Omland T., Pfeiffer M.A., Solomon S.D. et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease // *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61 (12): 1240–9.
15. Shah A.S., Anand A., Sandoval Y. et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndromes: a cohort study // *Lancet.* 2015; Oct 7.
16. Melki D., Ljungberg J., Alfredsson J. et al. Implication of introducing high-sensitivity cardiac troponin T into clinical practice: data from the SWEDEHEART registry // *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 1655–64.
17. Anda Bularga; Kuan Ken Lee; Stacey Stewart; Amy V. Ferry et al. High-Sensitivity Troponin and The Application of Risk Stratification Thresholds in Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome // *Circulation*. 2019. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042866.
18. Welsh P., Preiss D., Hayward C., Shah A.S.V., McAllister D., Briggs A., Boachie C., McConachie A., Padmanabhan S., Welsh C., Woodward M., Campbell A., Porteous D., Mills N.L., Sattar N. Cardiac Troponin T and Troponin I in the General Population // *Circulation*. 2019; 139: 2754–2764.
19. Zeller T., Tunstall-Pedoe H., Saarela O. et al. High population prevalence of cardiac troponin I measured by a high-sensitivity assay and cardiovascular risk estimation: the MORGAM Biomarker Project Scottish Cohort // *Eur. Heart J.* 35(5), 271–281 (2014).
20. Muhammad Hammadah; Jeong Hwan Kim; Aymam Samman Tahhan; Bryan Kindya; Chang Liu et al. Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin for the Exclusion of Inducible Myocardial Ischemia. A Cohort Study // *Ann Intern Med.* 2018. DOI:10.7326/M18-0670.
21. Bing R., Henderson J., Hunter A. et al. *Heart* 2019; 0:1–7. DOI:10.1136/heartjnl-2019-314892.
22. Braunwald E. Heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* *Heart Fail.* 1 (1), 1–20 (2013).
23. Eggers K.M., Venge P., Lindahl B., Lind L. Cardiac troponin I levels measured with a high-sensitive assay increase over time and are strong predictors of mortality in an elderly population // *J. Am. Coll. Cardiol.* 61 (18), 1906–1913 (2013).
24. Hussein A.A., Gottdiener J.S., Bartz T.M. et al. Cardiomyocyte injury assessed by a highly sensitive troponin assay and sudden cardiac death in the community: the Cardiovascular Health Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 62 (22), 2112–2120 (2013).
25. Eggers K.M., Al-Shakarchi J., Berglund L. et al. High-sensitive cardiac troponin T and its relations to cardiovascular risk factors, morbidity, and mortality in elderly men. // *Am. Heart J.* 166 (3), 541–548 (2013).
26. Oluleye O.W., Folsom A.R., Nambi V., Lutsey P.L., Ballantyne C.M. ARIC Study Investigators. Troponin T, B-type natriuretic peptide, C-reactive protein, and cause-specific mortality // *Ann. Epidemiol.* 23 (2), 66–73 (2013).
27. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. 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 Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 37 (3), 267–315 (2016).
28. *Leonie H.A. Broersen; Helena Stengl; Christian H. Nolte; Dirk Westermann; Matthias Endres; Bob Siegerink; Jan F. Scheitz.* Association Between High-Sensitivity Cardiac Troponin and Risk of Stroke in 96 702 Individuals // *A Meta-Analysis. Stroke.* 2020; 51:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA. 119.028323 (дата обращения: 20.03.2020).
 29. *Kim J.Y., Kim K.H., Cho J.Y., Sim D.S. et al.* D-dimer/troponin ratio in the differential diagnosis of acute pulmonary embolism from non-ST elevation myocardial infarction // *Korean J. Intern. Med.* 2019 Jan 28. URL: [https://DOI.org/10.3904/kjim.2018.153](https://doi.org/10.3904/kjim.2018.153). (дата обращения: 20.03.2020).
 30. *Вельков В.В.* Новые международные критерии инфаркта миокарда и высокочувствительные тропонины: новые возможности и новые проблемы / В.В. Вельков // *Клин. лаб. диагностика.* 2014. Т. 59. № 1. С. 43–53.
 31. *Van der Linden N., Klinkenberg L.J., Bekers O. et al.* Prognostic value of basal high-sensitive cardiac troponin levels on mortality in the general population: a meta-analysis // *Medicine.* 95 (52), e5703 (2016).
 32. *Blankenberg S., Salomaa V., Makarova N. et al.* Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomarCaRE consortium // *Eur. Heart J.* 37 (30), 2428–2437 (2016).
 33. *Hughes M.F., Ojeda F., Saarela O. et al.* Association of repeatedly measured high-sensitivity-assayed troponin I with cardiovascular disease events in a general population from the MOR-GAM/BiomarCaRE Study // *Clin. Chem.* 63 (1), 334–342 (2017).