



УДК: 616.1

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ СЕРДЕЧНЫХ ТРОПОНИНОВ ПРИ
НАРУШЕНИЯХ СЕРДЕЧНОГО РИТМА****Чаулин Алексей Михайлович**

очный аспирант кафедры гистологии и эмбриологии

Самарский государственный медицинский университет, врач клинической лабораторной
диагностики, Самарский областной клинический кардиологический диспансерE-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com**Аннотация**

На сегодняшний день установлено, что лабораторное определение биомаркеров является важным прогностическим инструментом при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, включая ишемическую болезнь сердца и сердечную недостаточность. Но наряду с этим полезность лабораторных биомаркеров для ведения пациентов, страдающих нарушениями сердечного ритма менее известна. Предположительно, лабораторные биомаркеры могут определять стратегии клинического ведения, выявляя пациентов с риском развития аритмий и их осложнений, что впоследствии может принести немалую пользу при использовании соответствующих методов лечения. В данной статье рассматривается диагностическая ценность высокочувствительных тропонинов в диагностике нарушений сердечного ритма.

Ключевые слова. Лабораторные биомаркеры, высокочувствительные тропонины, сердечно-сосудистые заболевания, диагностическая ценность, нарушения сердечного ритма.

**DIAGNOSTIC VALUE OF CARDIAC TROPONINS IN HEART RHYTHM
DISORDERS****Aleksey M. Chaulin**

post-graduate student of the Department of histology and embryology

Samara state medical University, doctor of clinical laboratory diagnostics

Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia

E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com**ABSTRACT**

To date, it has been established that laboratory determination of biomarkers is an important prognostic tool for various cardiovascular diseases, including coronary heart disease and heart failure. But along with this, the usefulness of laboratory biomarkers for the management of patients suffering from heart rhythm disorders is less well known. Presumably, laboratory biomarkers can determine clinical management strategies, identifying patients at risk for

arrhythmias and their complications, which can subsequently be of considerable benefit when using appropriate treatment methods. This article discusses the diagnostic value of highly sensitive troponins in the diagnosis of heart rhythm disorders.

Keywords. Laboratory biomarkers, highly sensitive troponins, cardiovascular diseases, diagnostic value, heart rhythm disorders.

Введение

Сердечные аритмии остаются значительным источником сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности с общей распространенностью 5,3% среди взрослого населения в целом и до 40% среди пациентов, посещающих кардиологические клиники [1]. Хотя многие демографические и клинические переменные были связаны с будущим развитием сердечных аритмий и их последствий, в первую очередь инсульта, сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти (ВСС), прогностическая ценность этих переменных в клинической практике часто ограничена [2, 3]. В этом контексте сердечные биомаркеры могут добавить важную прогностическую информацию, тем самым увеличивая и персонализируя количественную оценку риска при профилактике и лечении аритмий [4]. Новый биомаркер который показал значительные перспективы для выявления нарушений сердечного ритма - это высокочувствительный сердечный тропонин (hs-cTn) [5-7]. Традиционно измерения тропонина использовались для диагностики инфаркта миокарда (ИМ); тем не менее, новые высокочувствительные анализы могут добавить важную прогностическую информацию относительно сердечно-сосудистого риска в различных симптоматических и бессимптомных популяциях [5-9]. Hs-cTn имеет несколько потенциальных преимуществ по сравнению с обычными биомаркерами [10, 11]. Например, тесты hs-cTn чрезвычайно специфичны для повреждения сердечных миоцитов, их можно измерить в мельчайших концентрациях даже у бессимптомных лиц, а тропонин - широко доступный, знакомый и интуитивно понятный тест для большинства кардиологов и врачей общей практики [12-15]. В этой обзорной статье исследуются доказательства, подтверждающие использование hs-cTn в качестве нового биомаркера при нарушениях сердечного ритма, сгруппированные по основным патологическим состояниям, и отмечаются будущие направления для исследований.

Высокочувствительные сердечные тропонины (hs-cTn)

Сердечные тропонины играют решающую роль в оценке острых коронарных синдромов, при этом в клинической практике используются традиционные методы измерения значений ниже 99-го перцентиля у <50% контрольной популяции. Совсем недавно были разработаны анализы hs-cTn для улучшения ранней диагностики ИМ и уменьшения необходимости в серийных исследованиях у пациентов с симптомами. Эти тесты hs-cTn измеряют уровни сердечного тропонина выше предела обнаружения у ≥50% явно нормальных субъектов с 10% коэффициентом вариации на 99-м перцентиле. Таким образом, они обычно могут определять уровни тропонина в 10 или более раз ниже, чем предел обнаружения традиционных анализов тропонина [16-18].

Фибрилляция предсердий и высокочувствительные тропонины

Фибрилляция предсердий (ФП) на сегодняшний день является наиболее распространенной сердечной аритмией, от которой страдают более 2,2 миллиона взрослых в Соединенных Штатах [1, 2]. Примерно у 25% субъектов в возрасте 40 лет и старше в течение жизни развивается ФП [19, 20]. Многие клинические факторы риска для

прогнозирования случаев ФП были идентифицированы и реализованы в моделях оценки риска. Одна из таких оценок риска, разработанная исследователями Framingham Heart Study, основана на простых параметрах, включая возраст, пол, слышимый шум, сердечную недостаточность, систолическое артериальное давление, гипертензию, индекс массы тела и интервал PR, которые вместе дают C- статистика 0,78 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,76–0,80) в выборке Framingham Heart Study [21, 22]. Однако возможность обобщения этой оценки на более разнообразные группы населения может быть ограничена.

Признавая потенциал биомаркеров для улучшения клинического прогнозирования приступов ФП, исследователи изучили полезность hs-cTn в улучшении распознавания и калибровки прогнозирования ФП. Например, две большие проспективные когорты продемонстрировали умеренное улучшение прогнозирования риска ФП с использованием hs-cTn среди населения США в целом. При анализе 10 584 участников, включенных в исследование риска атеросклероза в сообществах (ARIC) [23], Filion et al обнаружили, что общий уровень заболеваемости ФП варьировался от 5,5 на 1000 человеко-лет (95% ДИ от 4,9 до 6,1) среди участников с неопределяемым уровнем hs-cTnT до 23,6 на 1000 человеко-лет (95% ДИ от 20,4 до 27,3) среди участников с hs-cTnT ≥ 14 нг / л ($p < 0,0001$). После корректировки на известные клинические факторы риска увеличение логнормального значения на 1 стандартное отклонение (hs-cTnT) было связано с увеличением частоты возникновения ФП (отношение рисков [ОР] 1,16, 95% ДИ от 1,10 до 1,23) [23–25].

Подобное крупное проспективное исследование было проведено Hussein et al. 12 на 4262 амбулаторных взрослых без исходной ФП, участвовавших в Исследовании здоровья сердечно-сосудистой системы. За средний период наблюдения 11,2 года (межквартильный размах от 6,1 до 16,5) у 1363 участника (32,0%) развилась эпизодическая ФП. Более высокие исходные уровни hs-cTnT были независимо связаны с возникновением ФП в зависимом от времени анализе с поправкой на ковариаты, который учитывал демографические характеристики, традиционные факторы риска и случаи возникновения сердечной недостаточности (ОР для третьего тертиля hs-cTn по сравнению с неопределяемыми 1,75, 95% ДИ 1,48 до 2,08) [26]. Эта ассоциация оставалась статистически значимой при дальнейшем анализе с поправкой на С-реактивный белок (CRP) и N-концевой натрийуретический пептид мозга прогормона (NT-pro-BNP) (ОР для третьего тертиля по сравнению с неопределяемым 1,38, 95% доверительный интервал от 1,16 до 1,65) [26, 27].

В отличие от выборок из общей популяции, hs-cTn может иметь повышенную прогностическую силу для прогнозирования случаев ФП в когортах с более высоким риском, таких как пациенты с криптогенным ишемическим инсультом и послеоперационные пациенты. В 2015 году Sanak et al [28] провели проспективное исследование по выявлению пароксизмальной ФП (PAF) с использованием 3-недельного холтера у 95 пациентов с криптогенным ишемическим инсультом ≤ 50 лет. Авторы обнаружили PAF по расширенному Холтеру в 9,5% этой выборки [28]. Пациенты с PAF, выявленными во время наблюдения, имели повышенные исходные уровни hs-cTnT в сыворотке, определяемые как ≥ 14 нг / л, значительно чаще, чем пациенты без выявленной ФП (56% против 2%, $p = 0,0001$) [28]. Аналогичная тенденция наблюдалась с NT-pro-BNP (56% против 3,5%, $p = 0,0001$). Следовательно, повышенное содержание hs-cTn у пациентов с криптогенным ишемическим инсультом может идентифицировать пациентов, которым требуется длительное наблюдение за PAF [27, 28].

Биомаркеры также могут играть роль в прогнозировании последствий нарушений сердечного ритма, например, ФП является распространенным и излечимым фактором риска инсульта [29]. Однако, поскольку пациенты с ФП представляют собой неоднородную группу, индивидуальный риск инсульта широко варьируется [30]. Как следствие, в 1990-х

годах появились персонализированные схемы стратификации риска инсульта, связанного с ФП. В попытке улучшить индивидуальную точность этих оценок риска инсульта, hs-cTn был протестирован в качестве прогностического дополнения. В анализе подгруппы исследования ARISTOTLE (Апиксабан для профилактики инсульта у субъектов с фибрилляцией предсердий) Hijazi et al [26] изучили связь между исходными уровнями hs-TnT и исходами у 14 897 пациентов с ФП, рандомизированных для лечения апиксабаном или варфарином, с использованием скорректированных регрессионных моделей Кокса. Уровни hs-TnT можно было измерить у 93,5% пациентов. В течение медианного периода наблюдения через 1,9 года годовая частота инсульта или системной эмболии колебалась от 0,87% в самом низком квартиле hs-TnT до 2,13% в самом высоком квартиле hs-TnT (скорректированный HR 1,94, 95% доверительный интервал 1,35–2,78, $p = 0,0010$) [31]. Добавление уровней hs-TnT к шкале CHA2DS2-VASc улучшило неблагоприятную статистику с 0,620 до 0,635 для инсульта ($p = 0,0226$), с 0,592 до 0,711 для сердечной смерти ($p < 0,0001$) и с 0,591 до 0,629 для большого кровотечения ($p < 0,0001$).

Внезапная сердечная смерть и высокочувствительные тропонины

Несмотря на значительные успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний за последние 30 лет, частота внезапной сердечной смерти (ВСС) снизилась в меньшей степени [32]. Учитывая низкие показатели выживаемости при внебольничной остановке сердца [33], значительное снижение частоты ВСС потребует значительных улучшений в стратегиях первичной профилактики. Хотя имплантируемые кардиодефибрилляторы (ИКД) обычно имплантируются пациентам с систолической дисфункцией левого желудочка для первичной профилактики, у большинства жертв ВСС в анамнезе не наблюдается пониженной фракции выброса [34]. Таким образом, биомаркеры, которые помогают в прогнозировании риска ВСС, могут быть чрезвычайно ценными.

Авторы предполагают, что субклиническое повреждение сердечных миоцитов, которое отражается обнаруживаемыми уровнями циркулирующего hs-cTnT, может обеспечить анатомический субстрат для связанного с рубцом электрического повторного входа, наблюдаемого при желудочковой тахикардии [35]. В этом исследовании 67% пациентов имели определяемые исходные уровни hs-cTn (средний возраст $72,8 \pm 5,6$ года). Среди 2039 пациентов с hs-cTnT $\leq 5,0$ нг / л только 69 пациентов имели случай внезапной сердечной смерти [35]. Отрицательная прогностическая ценность ВСС с hs-cTnT $\leq 5,0$ нг / л составила 96,6%. Исследователи не установили, поможет ли добавление hs-cTnT к существующим моделям прогнозирования улучшить прогноз ВСС - вопрос, требующий дальнейшего изучения.

Хотя было доказано, что ИКД снижают смертность за счет проведения соответствующей дефибрилляции, есть убедительные доказательства того, что несоответствующие разряды от ИКД также причиняют вред [36]. Hs-cTn может иметь ряд применений в этой области. Например, hs-cTn может помочь (1) понять, связана ли сама дефибрилляция с повреждением миокарда и в какой степени, (2) определить, каким пациентам может потребоваться ИКД после ИМ, путем прогнозирования отсутствия восстановления фракции выброса левого желудочка [37, 38].

Пациенты с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) имеют особенно высокий риск ВСС, и, следовательно, прогностическая ценность hs-cTn также была исследована у этих пациентов [39]. В 2010 году Moreno et al [40] измерили уровни hs-cTn у 95 гемодинамически стабильных пациентов с ГКМП. У 42% был повышенный уровень hs-

cTnT. Kubo et al 40 исследовали прогностические последствия уровней hs-cTn при ГКМП на 183 пациентах, среди которых 54% имели аномальные значения hs-cTnT (> 14 нг / л) [41].

Заключение и будущие перспективы. На сегодняшний день исследования предлагают ряд многообещающих гипотетических применений высокочувствительных тропонинов. Показано, что hs-cTn имеет определенную полезность в прогнозировании новых проявлений ФП и осложнений ФП в общей популяции, и может особенно улучшить прогнозирование ФП, потенциально направляя раннее начало лечебно-профилактических стратегий. Кроме того, анализы hs-cTn могут улучшить скрининг пациентов с риском внезапной сердечной смерти (например, лиц с семейным анамнезом ВСС или пациентов с гипертрофической кардиомиопатией). Эти гипотетические приложения требуют дальнейшего изучения, и в будущем потребуются крупные, хорошо обоснованные исследования, демонстрирующие значительное улучшение клинических результатов. Последнее особенно важно, поскольку цель измерения биомаркера должна заключаться не только в оценке риска, но и в определении того, может ли биомаркер изменить предтестовый порог риска рентабельным способом, который может привести к эффективному изменению клинического ведения.

Список литературы

1. Aakre CA, McLeod CJ, Cha SS, et al. Comparison of clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation // *Stroke*. 2014;45:426–431.
2. Chaulin AM, Duplyakov DV. MicroRNAs in Atrial Fibrillation: Pathophysiological Aspects and Potential Biomarkers // *International Journal of Biomedicine*. 2020;10(3):198-205. DOI: 10.21103/Article10(3)_RA3. http://ijbm.org/v10i3_4.htm.
3. Writing Group Members; Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, American Heart Association Statistics Committee, Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2016;133:447–454.
4. Rienstra M, McManus DD, Benjamin EJ. Novel risk factors for atrial fibrillation: useful for risk prediction and clinical decision making? // *Circulation*. 2012;125:e941–e946.
5. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Александров А.Г., Дупляков Д.В. Повышение концентрации кардиоспецифичных тропонинов при отсутствии инфаркта миокарда. Часть 1. // *Врач*. 2020. Т. 31, № 3. С. 22-27. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-04>.
6. Чаулин А.М., Свечков Н.А., Волкова С.Л., Григорьева Ю.В. Диагностическая ценность сердечных тропонинов у пожилых пациентов, не страдающих инфарктом миокарда // *Современные проблемы науки и образования*. – 2020. – № 6.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30302>
7. Чаулин А.М., Дуплякова П.Д., Дупляков Д.В. Циркадные ритмы сердечных тропонинов: механизмы и клиническое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25:4061. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4061>
8. Чаулин А.М., Дуплякова П.Д., Бикбаева Г.Р., Тухбатова А.А., Григорьева Е.В., Дупляков Д.В. Концентрация высокочувствительного тропонина I в ротовой жидкости у пациентов с острым инфарктом миокарда: пилотное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3814. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3814>
9. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Основные аспекты биохимии, физиологии сердечных тропонинов // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020;6(96):129-133. DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.96.6.064>

10. Collinson PO, Garrison L, Christenson RH. Cardiac biomarkers – a short biography // Clin Biochem. 2015;48:197–200.
11. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Павлова Т.В., Дупляков Д.В. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях // Российский кардиологический журнал. 2020;25(12):3923. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3923>
12. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Александров А.Г., Дупляков Д.В. Повышение концентрации кардиоспецифичных тропонинов при отсутствии инфаркта миокарда. Часть 2. // Врач. 2020. Т. 31, № 4. С. 38–45.
13. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1 // Клиническая практика. 2020. Т. 11. №3. С. 75–84. doi: 10.17816/clinpract34284
14. deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Zhan M, Seliger SL. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults // JAMA. 2010;304:2494–2502.
15. Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents // Russian Open Medical Journal 2020; 9: e0305. DOI: 10.15275/rusomj.2020.0305
16. Чаулин А.М., Абашина О.Е., Дупляков Д.В. Высокочувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения и основные аналитические характеристики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(2):2590. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2590>
17. 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. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12002.
18. 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; 8 (4): 103–115. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115
19. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population // JAMA. 2010;304:2503–2512.
20. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study // Circulation. 2004;110:1042–1046.
21. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study // Lancet. 2009;373:739–745.
22. 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. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12003.
23. Fillion KB, Agarwal SK, Ballantyne CM, et al. High-sensitivity cardiac troponin T and the risk of incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // Am Heart J. 2015;169:31–38. e33.
24. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Дупляков Д.В. Некоронарогенные причины повышения тропонинов в клинической практике // Клиническая практика. 2019;10(4):81–93. doi: 10.17816/clinpract16309.
25. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н. Влияние физических нагрузок на уровни сердечных тропонинов (обзор литературы) // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №7. С. 107–117. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/56/12>

26. Hussein AA, Bartz TM, Gottdiener JS, Sotoodehnia N, et al. Serial measures of cardiac troponin T levels by a highly sensitive assay and incident atrial fibrillation in a prospective cohort of ambulatory older adults // *Heart Rhythm*. 2015;12:879–885
27. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью // *Российский кардиологический журнал*. 2020;:4140. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140>
28. Sanak D, Hutryra M, Kral M, Bartkova A, et al. Paroxysmal atrial fibrillation in young cryptogenic ischemic stroke: a 3-week ECG Holter monitoring study // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015;159:283–287.
29. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Ann Intern Med*. 2007;146:857–867.
30. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // *Stroke*. 1991;22:983–988.
31. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, et al. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin // *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:52–61.
32. Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death // *Circulation*. 2012;125:620–637.
33. Sidhu SS, Schulman SP, McEvoy JW. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest // *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2016;18:30.
34. Fishman GI, Chugh SS, Dimarco JP, Albert CM, et al. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop // *Circulation*. 2010;122:2335–2348.
35. Hussein AA, Gottdiener JS, Bartz TM, Sotoodehnia N, 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*. 2013;62:2112–2120.
36. Yousuf O, Spragg DD. ICD therapy—can we make a life-saving device less lethal? // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:200–202.
37. Brooks GC, Lee BK, Rao R, Lin F, et al. Predicting persistent left ventricular dysfunction following myocardial infarction: the PREDICTS study // *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1186–1196.
38. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: общие факторы, патофизиологические механизмы и клиническое значение // *Клиническая практика*. 2020; 11(1): 112–121. doi: 10.17816/clinpract21218.
39. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Участие катехоламинов в патогенезе диабетической кардиомиопатии // *Медицина в Кузбассе*. 2020. №1. С. 11–18. <https://doi.org/10.24411/2687-0053-2020-10003>.
40. Moreno V, Hernandez-Romero D, Vilchez JA, Garcia-Honrubia A, et al. Serum levels of high-sensitivity troponin T: a novel marker for cardiac remodeling in hypertrophic cardiomyopathy // *J Card Fail*. 2010;16:950–956.
41. Kubo T, Kitaoka H, Yamanaka S, Hirota T, Baba Y, et al. Significance of high-sensitivity cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1252–1259.

References

1. Aakre CA, McLeod CJ, Cha SS, et al. Comparison of clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation // *Stroke*. 2014;45:426–431.

2. Chaulin AM, Duplyakov DV. MicroRNAs in Atrial Fibrillation: Pathophysiological Aspects and Potential Biomarkers // International Journal of Biomedicine. 2020;10(3):198-205. DOI: 10.21103/Article10(3)_RA3. http://ijbm.org/v10i3_4.htm.
3. Writing Group Members; Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, American Heart Association Statistics Committee, Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association // Circulation. 2016;133:447–454.
4. Rienstra M, McManus DD, Benjamin EJ. Novel risk factors for atrial fibrillation: useful for risk prediction and clinical decision making? // Circulation. 2012;125:e941–e946.
5. Chaulin A.M., Karslyan L.S., Aleksandrov A.G., Duplyakov D.V. Elevated cardiac specific troponin concentration in the absence of myocardial infarction. Part 1. Vrach (The Doctor). 2020;31(3): 22-27.] DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-04>
6. Chaulin A.M., Svechikov N.A., Volkova S.L., Grigorieva Yu.V. Diagnostic value of cardiac troponins in elderly patients who do not suffer from myocardial infarction // Modern problems of science and education. 2020. № 6.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30302>
7. Chaulin A.M., Duplyakova P.D., Duplyakov D.V. Circadian rhythms of cardiac troponins: mechanisms and clinical significance. // Russian Journal of Cardiology. 2020;25:4061. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4061>
8. Chaulin A.M., Duplyakova P.D., Bikbaeva G.R., Tukhbatova A.A., Grigorieva E.V., Duplyakov D.V. Concentration of high-sensitivity cardiac troponin I in the oral fluid in patients with acute myocardial infarction: a pilot study // Russian Journal of Cardiology. 2020;25(12):3814. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3814>
9. Chaulin A.M., Grigoreva Yu.V. Main aspects of biochemistry, physiology of cardiac troponins. Meždunarodnyj naučno-issledovatel'skij žurnal (International Research Journal). 2020;6(96):129-133. DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.96.6.064>
10. Collinson PO, Garrison L, Christenson RH. Cardiac biomarkers—a short biography // Clin Biochem. 2015;48:197–200.
11. Chaulin A.M., Grigorieva Yu.V., Pavlova T.V., Duplyakov D.V. Diagnostic significance of complete blood count in cardiovascular patients; Samara State Medical University. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(12):3923. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3923>
12. Chaulin A., Karslyan L., Aleksandrov A. et al. Elevated cardiac specific troponin concentration in the absence of myocardial infarction. Part 2 // Vrach. (The Doctor). 2020;31(4):38–45.] <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-04-07>.
13. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Biomarkers of acute myocardial infarction: diagnostic and prognostic value. Part 1 // Journal of Clinical Practice. 2020. 11. №3. P. 75-84. doi: 10.17816/clinpract34284
14. deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Zhan M, Seliger SL. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults // JAMA. 2010;304:2494–2502.
15. Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents // Russian Open Medical Journal 2020; 9: e0305. DOI: 10.15275/rusomj.2020.0305
16. Chaulin A.M., Abashina O.E., Duplyakov D.V. High-sensitivity cardiac troponins: detection and central analytical characteristics. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(2):2590. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2590>

17. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 1. Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (2): 13–23. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12002. (in Russian)
18. Chaulin A.M., Karslyan L.S., Grigorieva E.V., Nurbaltaeva D.A., Duplyakov D.V. Metabolism of cardiac troponins (literature review). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019; 8 (4): 103–115. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115 (in Russian)
19. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population // JAMA. 2010;304:2503–2512.
20. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study // Circulation. 2004;110:1042–1046.
21. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study // Lancet. 2009;373:739–745.
22. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 2. Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (2): 24–35. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12003. (in Russian)
23. Filion KB, Agarwal SK, Ballantyne CM, et al. High-sensitivity cardiac troponin T and the risk of incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // Am Heart J. 2015;169:31–38. e33.
24. Chaulin AM, Karslyan LS, Duplyakov DV. Non-Coronarogenic Causes of Increased Cardiac Troponins in Clinical Practice. Journal of Clinical Practice. 2019;10(4):81–93. doi: 10.17816/clinpract16309
25. Chaulin, A., Grigoryeva, Ju., & Suvorova, G. (2020). Influence of Physical Activity on the Level of Cardiac Troponins (Literature Review). Bulletin of Science and Practice, 6(7), 107–117. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/56/12>
26. Hussein AA, Bartz TM, Gottdiener JS, Sotoodehnia N, et al. Serial measures of cardiac troponin T levels by a highly sensitive assay and incident atrial fibrillation in a prospective cohort of ambulatory older adults // Heart Rhythm. 2015;12:879–885
27. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Increased natriuretic peptides, not associated with heart failure // Russian Journal of Cardiology. 2020;4140. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140>
28. Sanak D, Hutyrá M, Kral M, Bartkova A, et al. Paroxysmal atrial fibrillation in young cryptogenic ischemic stroke: a 3-week ECG Holter monitoring study // Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2015;159:283–287.
29. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // Ann Intern Med. 2007;146:857–867.
30. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // Stroke. 1991;22:983–988.
31. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, et al. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin // J Am Coll Cardiol. 2014;63:52–61.
32. Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death // Circulation. 2012;125:620–637.
33. Sidhu SS, Schulman SP, McEvoy JW. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest // Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2016;18:30.

34. Fishman GI, Chugh SS, Dimarco JP, Albert CM, et al. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop // *Circulation*. 2010;122:2335–2348.
35. Hussein AA, Gottdiener JS, Bartz TM, Sotoodehnia N, 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*. 2013;62:2112–2120.
36. Yousuf O, Spragg DD. ICD therapy – can we make a life-saving device less lethal? // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:200–202.
37. Brooks GC, Lee BK, Rao R, Lin F, et al. Predicting persistent left ventricular dysfunction following myocardial infarction: the PREDICTS study // *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1186–1196.
38. Chaulin A.M., Grigorieva Yu.V., Duplyakov D.V. Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases: general factors, pathophysiological mechanisms and clinical significance. *Journal of Clinical Practice*. 2020; 11(1): 112–121. doi: 10.17816/clinpract21218.
39. Chaulin A.M., Grigoryeva Yu.V., Duplyakov D.V. The Participation of Catecholamines in the Pathogenesis of Diabetic Cardiomyopathy // *Medicine in Kuzbass*. 2020. № 1. С. 11–18. <https://doi.org/10.24411/2687-0053-2020-10003>.
40. Moreno V, Hernandez-Romero D, Vilchez JA, Garcia-Honrubia A, et al. Serum levels of high-sensitivity troponin T: a novel marker for cardiac remodeling in hypertrophic cardiomyopathy // *J Card Fail*. 2010;16:950–956.
41. Kubo T, Kitaoka H, Yamanaka S, Hirota T, Baba Y, et al. Significance of high-sensitivity cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1252–1259.