

БИОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗЕ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Л. Н. Верижникова¹, Л. В. Коваленко², И. А. Урванцева¹

¹Кафедра кардиологии Медицинского института, Сургутский государственный университет

²Кафедра патофизиологии и общей патологии Медицинского института, Сургутский государственный университет

Резюме. Обзор обобщает современные представления диагностики и прогнозирования острого коронарного синдрома. Оценивает значимость каждого из диагностических тестов, чувствительных к повреждению миокарда и специфичных для ткани миокарда.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, диагностика, биомаркеры, прогнозирование, тропонины.

ВВЕДЕНИЕ

В большинстве случаев понятие острый коронарный синдром (ОКС) включает острый инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию и внезапную сердечную смерть. Боль в груди, наводящая на мысль о развитии ОКС, является распространенной причиной оказания неотложной помощи и составляет 20–37 % всех обращений [1]. При этом почти для 90 % пациентов с подозрением на ОКС диагноз впоследствии исключается, как правило, после периода наблюдения и ряда исследований, которые приводят к существенному увеличению стоимости медико-санитарной помощи [2]. Между тем известно, что диагностические подходы, основанные на 12-выводной электрокардиограмме (ЭКГ) и определении биомаркеров крови старшего поколения, пропускают ОКС у 2–5 % пациентов, которых вследствие неадекватного подхода потенциально могут выписать из стационара [3; 4]. Современные биомаркеры крови, такие как тропонины пятого поколения, измеренные с помощью анализа высокой чувствительности, призваны улучшить ситуацию с обнаружением ОКС, но имеют явно низкую специфичность, что приводит к неоправданному проведению дальнейших исследований и вызывает необходимость длительного наблюдения [5; 6].

Эта ситуация, кроме прочего, свидетельствует о потребности в выявлении новых сердечных биомаркеров либо их комплекса и определении их диагностической ценности при прогнозе ОКС [7, 8]. Отражением данной потребности можно считать повышенное внимание исследователей, сосредоточенное в последние

годы на исследовании новых циркулирующих в крови биологически активных веществах, известных под общим названием плазменных биомаркеров, и оценке их полезности при прогнозировании исходов ишемической болезни сердца (ИБС) [9; 10].

ЦЕЛЬ

Изучить данные современной литературы доступных по базе PubMed результатов клинических исследований диагностических тестов в прогнозе ОКС, чувствительных к повреждению миокарда и специфичных для ткани миокарда.

Диагностика. В 1954 г. появилось первое сообщение о том, что фермент глутамин щавелевоуксусная трансминаза может быть использован для диагностики острого инфаркта миокарда (ОИМ) [11].

Сегодня повышенные уровни десятков маркеров инфаркта, особенно сердечного тропонина I (сTnI) или сердечного тропонина T (сTnT), являются необходимым условием для постановки диагноза ОИМ [12]. Идеальный биомаркер для диагностики инфаркта миокарда должен отвечать следующим требованиям: 1) присутствует в высокой концентрации в миокарде; 2) не присутствует в любой другой ткани ни при нормальных, ни при патологических состояниях; 3) не содержится в измеряемых концентрациях в плазме в норме; 4) появляется в плазме только после повреждения миокарда; 5) концентрация в плазме находится в прямой пропорции степени некроза миокарда; 6) быстро высвобождается и сохраняется в плазме достаточно долго, чтобы иметь удобное диагностическое окно времени [13].

BIOMARKERS IN DIAGNOSTICS AND PROGNOSIS AT ACUTE CORONARY SYNDROME

L. N. Verizhnikova¹, L. V. Kovalenko², I. A. Urvantseva¹

¹Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University.

²Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University

Summary. In the review modern presentations of diagnostics and prognostication of acute coronal syndrome are summarized. Meaningfulness of each diagnostic test, sensible to the damage of myocardium and specific for fabric of myocardium, are estimated.

Keywords: acute coronary syndrome, diagnostics, biomarkers, prognostication, troponins

Систематический обзор литературы биомаркеров для диагностики ОКС [14] определенно свидетельствует, что пока ни один маркер не имеет весомых доказательств того, что именно он отражает уровень воспаления в общем, разрыв бляшки или активацию системы свертывания крови при ОКС за исключением тропонина (и MMP-9 в одном исследовании) [15]. В отношении других маркеров различные исследования показали противоречивые результаты [16; 17]. Таким образом, можно считать, что к настоящему времени существует достаточно доказательств, поддерживающих рутинное использование кардиальных тропонинов и одного (либо нескольких) из новых биомаркеров при диагностике ОКС.

Прогнозирование. Понятно, что ранняя прогностическая оценка имеет принципиально важное значение для выбора соответствующего лечения и дальнейшего управления течением ОКС. При оценке риска новых сердечно-сосудистых событий после ОКС важно определить, какое событие или события, представляющие интерес, прогнозируются с помощью данного биомаркера. В. Lindahl [17] проанализировал результаты клинических исследований биомаркеров ОКС и представил результаты в виде таблицы, дифференцирующей значимость маркеров в прогнозе или диагностике. Несколько измененную по результатам работы [19] таблицу в более современном варианте мы приводим ниже (табл. 1).

Таблица 1

Биомаркеры, доступные в настоящее время или, как ожидается, скоро будут доступны (MR-proADM и GDF-15) для использования в клинической практике

Биомаркеры	Диагноз		Прогноз		Выбор терапии
	Инфаркт миокарда	Инфаркт миокарда	Смерть		
cTn	+++	+++	++		++
h-FABP	++	++	-		nd
Coreptin	+	++	-		nd
C-reactive protein	-	++	-		-
BNP/NT-proBNP	-	+++	-		(+)
MR-proADM	-	++	nd		nd
GDF-15	-	+++	-		+
Cystatin C	-	++	-		-

Примечание: BNP – B-тип натрий уретического пептида; cTn – сердечный тропонин I или T; GDF-15 – рост-дифференцирующий фактор-15; h-FABP – сердечный жирные кислоты связывающий протеин; MR-proADM – среднерасположенная часть прогормона адреномедуллина; nd – нет данных.

Как видно из результатов клинических исследований большая часть биомаркеров лучше прогнозирует смертность, чем острый инфаркт миокарда.

Тропонин. Сердечный тропонин хорошо описан в качестве предпочтительного биомаркера при диагностике инфаркта миокарда в связи с высокой чувствительностью к повреждению миокарда. Тропонин представляет собой комплекс из трех регуляторных белков (тропонин T, I, и C), способных блокировать взаимодействие актина и миозина. В противоположность другим маркерам форма тропонина T в скелетных мышцах и сердечной мышце отличаются, что позволяет использовать тропонин в качестве специфического биомаркера сердца [20; 21]. В 1990-е годы сердечный тропонин впервые был оценен для использования в диагностике коронарной болезни сердца (или ИБС) в условиях неотложной помощи и в настоящее время считается биомаркером инфаркта миокарда при оценке с уровнями более 99-я процентиля в течение первых 24 часов [4; 22]. Использование тропонина в качестве прогностического биомаркера для первичной оценки сердечно-сосудистого риска описано только недавно. В последнее время новое поколение тропониновых тестов (Hs-Tn) с большей чувствительностью (почти в 10 раз) стала доступной. Результаты последних исследований использования Hs-cTn показывают, что этот маркер позволяет обнаруживать субклиническую травму миокарда [23]. Можно сказать, что сердечный тропонин

в качестве маркера помогает нам определить инфаркт еще до того, как он становится клинически очевидным. Как было убедительно показано в метаанализе рандомизированных клинических исследований [24], пациенты с повышенным уровнем cTnI или cTnT имеют более высокий уровень смертности и в краткосрочной, и долгосрочной перспективе, отношение шансов смерти у пациентов с повышенным уровнем cTnT и cTnI составляет 3,0 (95 % ДИ 1.6–5.5) и 2,6 (95 % ДИ 1.8–3.6) соответственно. Установлено, что пациенты с повышенным уровнем сердечного тропонина после ОКС также имеют повышенный риск нового инфаркта [25]. Несколько противоречит вышеуказанному результат другого исследования. Так, поскольку Тропонин-T (ТНТ), высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) и мозговой натрийуретический пептид (BNP) являются независимыми прогностическими показателями общей и сердечной смерти в течение краткосрочного и долгосрочного наблюдения после ОКС, то было проведено в течение 2 лет исследование 871 пациента из Юго-Западной Норвегии и 982 пациентов из Северной Аргентины прогностического значения этих маркеров в отношении смертности [26]. Установлено, что у больных с пограничными значениями тропонина (более 0,01 и до 0,1 нг/мл), этот биомаркер, а также и вчСРБ не давали прогностической информации, в то время как BNP оказался сильным прогностическим показателем 2-летней общей и сердечной смертности.

Биомаркеры воспаления. Существует надежная информация, которая подтверждает огромный вклад воспаления в развитие атеросклеротической бляшки, ее прогресс и уязвимость [12]. Наличие бляшек с воспалительными компонентами ассоциируется с большей вероятностью будущих сердечно-сосудистых событий. Воспалительный каскад вовлекается в формирование бляшек от ранних стадий эндотелиальной дисфункции до развития собственно ОКС [27]. Присутствие макрофагов, Т-лимфоцитов, дендритных клеток и тучных клеток в атеросклеротических бляшках, обнаружение экспрессии антигенов HLA класса II и нахождение секреции ряда цитокинов указывают на очевидную причастность иммунных воспалительных механизмов к патогенезу атеросклероза [27; 28]. Доказательства роли воспаления в разрыве бляшки были дополнены данными о локализации воспаления на участках разрыва, хотя очаг воспаления может находиться не точно внутри самого коронарного сосуда, а скорее в поврежденном миокарде дистальнее разрушающейся бляшки [29]. Исходя из этого, сывороточные биомаркеры, отражающие активность воспалительных процессов, участвующих в росте или дестабилизации бляшки, могут оказывать большую помощь в прогнозировании клинического течения и терапевтических вмешательств [30].

С-реактивный белок (CRP) считается белком острой фазы, синтезирующимся в печени и увеличивающимся в течение 4–6 ч после повреждения тканей в острую фазу воспаления. Этот тест широко используется в повседневной клинической практике для диагностики и мониторинга бактериальной инфекции, воспаления, тканевого повреждения. В настоящее время используется тест высокой чувствительности CRP, который постепенно привлек интерес в качестве прогностического маркера при ОКС в связи с признанием того, что атеросклероз представляет собой воспалительное заболевание. При ОКС CRP достигает максимума в течение 24–48 ч после начала процесса, и пиковый уровень связан с размером зоны инфаркта [31; 32]. Считается, что уровень СРБ связан с долгосрочным риском смерти [33], однако по связи с риском смерти в краткосрочной перспективе результаты противоречивы [34]. Способность CRP для прогнозирования не смертельного инфаркта миокарда ставится под сомнение [35].

Понимание воспалительного компонента патофизиологии ОКС обеспечило возникновение нескольких биомаркеров, таких как миелопероксидаза (MPO), растворимый CD40 лиганд (sCD40L) и плацентарный фактор роста (PIGF). Миелопероксидаза высвобождается из нейтрофильных гранул и моноцитов во время воспаления. Этот фермент очевидно играет ключевую роль в нестабильности бляшки, провоцируя ее дестабилизацию [36; 37]. Кроме MPO существенную роль в дестабилизации бляшки играет также тромбоцитарный sCD40L. Он стимулирует в эндотелиальных клетках сосудов воспаление путем секреции хемокинов и цитокинов [38]. PIGF представляет собой тромбоцитарный белок, который имеет функции, аналогичные функциям сосудистого эндотелиального фактора роста. Она включается в регуляцию роста эндотелия сосудов, вербуя моноциты [39].

Достаточно многочисленные клинические исследования свидетельствуют о повышенной экспрессии MPO, sCD40L и PIGF у больных с ОКС [24; 40; 41]. Боль-

шинство этих исследований измеряли концентрацию маркеров в системном кровотоке. Исследователи в целом предполагают, что повышение маркеров, отбираемых из периферического кровообращения, является отражением высвобождения этих маркеров из коронарной бляшки. Это подтверждается тем, что системные концентрации CRP, MPO, sCD40L и PDGF при ОКС были увеличены и в коронарных артериях [7].

Натрийуретический пептид В-типа (NT-proBNP) является одним из установленных маркеров при ИБС. Как маркер некроза клеток миокарда и сильный предиктор смертности NT-proBNP является также важным биомаркером у пациентов с ОКС [42; 43]. Натрийуретические пептиды рассматриваются в качестве диагностических/прогностических биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний. В клиническом исследовании на 395 пациентах, подвергнутых ЧКВ с имплантацией стента при стабильной стенокардии (SA) или остром коронарном синдроме без подъема ST (NSTEMI/ACS) доказано, что уровни NT-proANP и NT-proBNP повышались при развитии серьезных кардиальных событий (фатальный и нефатальный инфаркты), но только уровень NT-proANP существенно коррелировал с прогнозом после ЧКВ [44].

Цистатин С. Измерение функции почек, таких как креатинин сыворотки и клиренс креатинина дает независимую прогностическую информацию при ОКС [45]. Цистатин С является эндогенным ингибитором катепсина S из группы цистеиновых протеаз и по данным нескольких исследований [46] предложен в качестве лучшего показателя скорости клубочковой фильтрации, чем креатинин сыворотки. Кроме того, цистатин С также может считаться системным маркером продолжающихся воспалительных процессов, так как катепсины являются провоспалительными агентами [6]. Прогностическое значение цистатина С у пациентов с ОКС было оценено в нескольких исследованиях, в результате показано, что цистатин С является независимым предиктором смертности и в некоторых случаях, но не всегда, – лучшим маркером, чем креатинин сыворотки крови [47].

Фактор дифференциации роста 15 (GDF-15) является членом семейства цитокинов трансформирующего фактора роста-бета, индуцируется в миокарде при патологическом стрессе, связанном с воспалением или повреждением ткани [48]. Все большее число исследований показывает, что уровень GDF-15 является сильным и независимым предиктором смертности у больных с ОКС [49–52].

Адреномедуллин – срединная часть прогормонов адреномедуллина (MR-proADM-Mid-regional part of the prohormone of adrenomedullin). Адреномедуллин представляет собой 52-аминокислотный пептид, который принимает участие в метаболизме различных тканей, включая сосуды и миокард. Адреномедуллин обладает защитными свойствами для сердца и сосудистой системы [53]. Стабильная срединная часть его прогормонов, MR-proADM, имеет повышенный уровень при различных сердечно-сосудистых заболеваниях и, как было показано, является сильным предиктором смертности при сердечной недостаточности и инфаркте [54].

Биомаркеры при выборе терапии. Большое количество терапевтических опций доступны в лечении пациентов с ОКС, однако некоторые из них являются довольно дорогостоящими и имеют потенциальные

серьезные побочные эффекты. Таким образом, выявление тех вариантов терапии, которые дадут наибольшую выгоду, является очевидно важной проблемой. Использование биомаркеров с целью выбора терапии продемонстрировано на примере с антитромботической терапией: по уровню тропонина выбирают либо низкомолекулярные гепарины, либо ингибиторы рецепторов гликопротеина IIb /IIIa, либо инвазивный подход с ранней реваскуляризацией [11; 55].

Для других биомаркеров сведения в литературе ограничены, так, показано, что по уровню GDF-15 можно идентифицировать тех пациентов, которые могут извлечь максимальную выгоду из реваскуляризации [56], а для NT-proBNP сходные результаты противоречивы [57].

Поиск новых маркеров. Судя по сведениям из источников, осуществляется интенсивный поиск новых биомаркеров для ОКС. Наиболее быстро развиваются в этом плане протеомные технологии, в качестве маркеров исследуют не менее 1 000–5 000 белков [42]. Так микроРНК представляют собой совершенно новый класс биомаркеров. MicroRNA – короткие, некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию генов на пост-транскрипционном уровне и играют определенную роль в нормальном развитии и физиологии, а также в развитии болезней сердечно-сосудистой системы [58]. Есть некоторые обнадеживающие результаты, указывающие на потенциал использования некоторых микроРНК (например, MIR-1, MIR-133, микроРНК-328 и микроРНК-499) для ранней диагностики ОКС [28; 59].

ВЫВОДЫ

Безусловно, выбор конкретного биомаркера для клинического использования должен базироваться на сравнении специфичности и чувствительности тестов. В соответствии с результатами систематического обзора S. Goodacre и др. [60] чувствительность и специфичность (95 %-й доверительный интервал) были 77 % (29–96 %) и 93 % (46–100 %) для тропонина I, 80 % (33–97 %) и 91 % (53–99 %) для тропонина T (99-й пороговый процентиль), 81 % (50–95 %) и 80 % (26–98 %) для кардиальной формы белка, связывающего жирные кислоты (H-FABP), 68 % (11–97 %) и 92 % (20–100 %), а также 62 % (35–83%) и 83 % (35–98 %) – для миоглобина.

Понятно, что выбор биомаркеров также ограничивается фармакоэкономической целесообразностью. Экономический анализ, проведенный этими же авторами, свидетельствует, что определение тропонина было наиболее эффективной стратегией по показателю соотношения дополнительных затрат эффективности (ICER) менее чем £ 20,000–30,000/QALY. Из всех

показателей только стратегия использования биомаркера тропонин была оптимальной по фармакоэкономическим параметрам. Выводы фармакоэкономической работы подтверждает и клиническая работа P. O. Collinson и др. [14], констатирующая, что измерение высокой чувствительности сердечного тропонина является лучшим единственным маркером у пациентов с болью в груди. Дополнительные измерения миоглобина или СК-МВ не являются клинически и экономически эффективными. Оптимальное время для измерения сердечного тропонина до сих пор не определено. Измерение Coreptin не рекомендуется. H-FABP требует дальнейшего изучения, прежде чем он может быть рекомендован для одновременного измерения с высокой чувствительностью тропонина у больных с острой болью в груди.

Возможно более качественным и точным в определении вероятности развития осложнений при ОКС мог бы быть панельный или многомаркерный анализ. При сопоставлении нескольких маркеров, показывающих различные процессы в организме, был достигнут наиболее точный прогноз течения болезни и ее осложнений. Например, комбинация маркера поражения кардиомиоцитов – тропонина, показателя системного воспалительного процесса – ЦРБ, и показателя наличия и выраженности сердечной недостаточности – мозгового натрийуретического пептида (МНП или BNP) оказалась наиболее точным предсказателем осложнений течения ОКС в исследованиях OPUS-TIMI 16 и TACTICS-TIMI 18. По данным исследований при повышении только одного биомаркера 30-дневная летальность повышалась в два раза, если же все три биомаркера были повышены, то риск развития смерти в течение месяца после развития ОКС вырастал в 6–13 раз [34; 61]. Результат исследований показывает высокую прогностическую ценность многомаркерного подхода в стратификации риска неблагоприятного течения при ОКС.

Таким образом, совершенно очевидно, что нужны новые биомаркеры или использование панели уже известных биомаркеров [62], которые имеют хорошую специфичность и чувствительность, а также несут дополнительную прогностическую информацию. Апробированный комплекс биомаркеров в ранний послеоперационный период при ОКС должен обеспечивать возможность прогнозирования и стратификации пациентов по уровню риска для определения следующего шага терапии. Необходимо проведение новых исследований для определения наиболее информативных сочетаний маркеров, имеющих различную патофизиологическую основу для проведения эффективной риск-стратификации пациентов с ОКС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goodacre S., Knockaert D. C., Buntinx F., Stoens N., Bruyninckx R. et al. The health care burden of acute chest pain. Chest pain in the emergency department: the broad spectrum of causes // *Eur J Emerg Med.* 2002. № 9. P. 25–30; *Heart.* 2005. № 91. P. 229–230.
2. Ekelund U., Nilsson H.-J., Frigyesi A., Torffvit O. Patients with suspected acute coronary syndrome in a university hospital emergency department: an observational study // *BMC Emerg Med.* 2002. № 2, 1; Goodacre S. W. et al. The Randomised Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac Markers (RATPAC) trial: a randomised controlled trial of point-of-care cardiac markers in the emergency department // *Heart.* 2011. № 97. P. 190–196.
3. Pasquale P. di et al. Sensitivity, specificity and predictive value of the echocardiography and troponin-T test combination in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes // *Int J Cardiovasc Imaging.* 2004. № 20. P. 37–46.
4. Schaub N., Reichlin T., Twerenbold R., Reiter M., Steuer S., Bassetti S. et al. Growth differentiation factor-15 in the early diagnosis and risk stratification of

- patients with acute chest pain // *Clin Chem*. 2012. № 58 (441). P. 9.
5. Solinas L. et al. Prevalence, clinical characteristics, resource utilization and outcome of patients with acute chest pain in the emergency department. A multicenter, prospective, observational study in northeastern Italy // *Ital Heart J*. 2003. № 4. P. 318–324 ; Pope J. H. et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department // *N Engl J Med*. 2000. № 342. P. 1163–1170.
 6. Ferraro S., Marano G., Biganzoli Elia M., Boracchi P., Bongo Angelo S. Prognostic value of cystatin C in acute coronary syndromes: enhancer of atherosclerosis and promising therapeutic target // *Clin Chem Lab Med*. 2011. № 49. (1397). P. 404.
 7. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Simoons M. L., Chaitman B. R., White H. D. et al. Third universal definition of myocardial infarction // *Eur Heart J*. 2012 № 33 (2551). P. 67.
 8. Fong S. W., Few L. L., See Too W. C., Khoo B. Y., Nik Ibrahim N. N., Yahaya S. A., Yusof Z., Mohd Ali R., Abdul Rahman A. R., Yvonne-Tee G. B. Systemic and coronary levels of CRP, MPO, sCD40L and PIGF in patients with coronary artery disease // *BMC Res Notes*. 2015. Nov. № 14 (80). P. 679.
 9. Nilsen D. W., Mjelva Ø. R., Leon de la Fuente R. A., Naesgaard P., Pönitz V., Brügger-Andersen T., Grundt H., Staines H., Nilsen S.T. Borderline Values of Troponin-T and High Sensitivity C-Reactive Protein Did Not predict 2-Year Mortality in TnT Positive Chest-Pain Patients, Whereas Brain Natriuretic Peptide Did. *Front // Cardiovasc Med*. 2015. Apr. 8. № 2. P. 16.
 10. Adams J., Abendschein D. R., Jaffe A. S. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? // *Circulation*. 1993. № 88 (750). P. 63.
 11. Wiviott S. D., Cannon C. P., Morrow D. A., Murphy S. A. et al. Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18) substudy // *Circulation*. 2004. Feb. 10, № 109 (5). P. 580.
 12. Bosch X., Marrugat J., Sanchis J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers during percutaneous coronary intervention and as the initial medical treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. Nov. 8. 11:CD002130. doi: 10.1002/14651858. CD002130. pub 4.
 13. Centurión O. A. Serum biomarkers and source of inflammation in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions // *Cardiovasc Revasc Med*. 2016. Mar. 17. № 2 (119). P. 28.
 14. Collinson P. O., Gaze D. C., Thokala P., Goodacre S. Randomised Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac markers-Contemporary Biomarker Evaluation (RATPAC CBE) // *Health Technol Assess*. 2013. № 17 (15). P. 1–122.
 15. Lin S., Yokoyama H., Rac V. E., Brooks S. C. Novel biomarkers in diagnosing cardiac ischemia in the emergency department: a systematic review // *Resuscitation*. 2012. № 83 (684). P. 91.
 16. Apple F. S., Smith S. W., Pearce L. A., Murakami M. M. Assessment of the multiple-biomarker approach for diagnosis of myocardial infarction in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome // *Clin Chem*. 2009. № 55 (93). P. 100.
 17. Lindahl B. Acute coronary syndrome – the present and future role of biomarkers // *Clin Chem Lab Med*. 2013. Sep. № 51(9):1699. P. 706.
 18. Santopinto J. J., Fox K. A., Goldberg R. J., Budaj A., Piñero G., Avezum A. et al. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE) // *Heart*. 2003. № 89 (1003). P. 8.
 19. Harrison T., Longo D., Kasper D., Jameson J., Fauci A., Hauser S. et al. *Harrison's principles of internal medicine*. New York : McGrawHill, 2012.
 20. Henry J., McPherson R., Pincus M., Abraham N. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. Philadelphia : Sanders Elsevier, 2007.
 21. Antman E. M., Grudzien C., Mitchell R. N. et al. Detection of unsuspected myocardial necrosis by rapid bedside assay for cardiac troponin T // *Am Heart J*. 1997. № 133 (596). P. 8.
 22. Pfister R., Tan D., Thekkanal J., Hellmich M., Schneider C. A. NT-proBNP is associated with long-term outcome in a heterogeneous sample of cardiac inpatients // *Eur J Intern Med* 2007. № 18 (3):215. P. 20.
 23. Heidenreich P. A., Alloggiamento T., Melsop K., McDonald K. M., Go A. S., Hlatky M. A. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis // *J Am Coll Cardiol*. 2001. № 38 (478). P. 85.
 24. Lindahl B., Diderholm E., Lagerqvist B., Venge P., Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy // *J Am Coll Cardiol*. 2001. № 38 (979). P. 86.
 25. Niccoli G., Conte M., Marchitti S., Montone R. A., Fracassi F. et al. NT-proANP and NT-proBNP circulating levels as predictors of cardiovascular outcome following coronary stent implantation // *Cardiovasc Revasc Med*. 2016. Feb 27. pii: S1553-8389(16)30049-5.
 26. Thygesen K. et al. Third universal definition of myocardial infarction // *Eur Heart J* 2011. № 33. P. 2551–2567.
 27. Waltenberger J. Pathophysiological bases of unstable coronary syndrome // *Herz*. 2001. Apr. 26. № 1 (2). P. 8.
 28. Ihling C. Pathomorphology of coronary atherosclerosis // *Herz*. 1998. Mar. № 23 (2). P. 69–77.
 29. Baruch A., van Bruggen N., Kim J. B., Lehrer-Graiwer J. E. Anti-inflammatory strategies for plaque stabilization after acute coronary syndromes // *Curr Atheroscler Rep*. 2013. Jun № 15 (6). P. 327.
 30. Alkofide H., Huggins G. S, Beshansky J. R, Ruthazer R., Peter I. et al. C-Reactive protein reactions to glucose-insulin-potassium infusion and relations to infarct size in patients with acute coronary syndromes // *BMC Cardiovasc Disord*. 2015. Dec. 3 (15) P. 163.
 31. James S. K., Oldgren J., Lindbäck J., Johnston N., Siegbahn A., Wallentin L. An acute inflammatory reaction induced by myocardial damage is superimposed on a chronic inflammation in unstable coronary artery disease // *Am Heart J*. 2005. № 149 (619). P. 26.
 32. He L-P, Tang X-Y, Ling W-H, Chen W-Q, Chen Y-M. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies // *Heart*. 2010. № 96 (339). P. 46.

33. Lakkis N., Tsyboulev V., Gibson C. M., Murphy S. A., Weintraub W. S., DiBattiste P. M., Cannon C. P. TACTICS-TIMI-18 Investigators. Outcome of patients with acute coronary syndrome admitted to hospitals with or without onsite cardiac catheterization laboratory: a TACTICS-TIMI 18 substudy // *Crit Pathw Cardiol*. 2002. Dec. 1(4):232. P. 7.
34. Correia L., Esteves J. C-reactive protein and outcomes in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis // *Arq Bras Cardiol*. 2011. № 97 (76). P. 85.
35. James S. K., Armstrong P., Barnathan E., Califf R., Lindahl B., Siegbahn A. et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy // *J Am Coll Cardiol*. 2003. № 41 (916). P. 24.
36. Apple F. S., Wu A. H., Mair J., Ravkilde J., Panteghini M., Tate J. et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome // *Clin Chem*. 2005. № 51 (810). P. 24.
37. Fu X., Kassim S. Y., Parks W. C., Heinecke J. W. Hypochlorous acid oxygenates the cysteine switch domain of pro-matrilysin (MMP-7). A mechanism for matrix metalloproteinase activation and atherosclerotic plaque rupture by myeloperoxidase // *J Biol Chem*. 2001. № 276 (41279). P. 87.
38. Andre P., Nannizzi-Alaimo L., Prasad S. K., Phillips D. R. Platelet-derived CD40L: the switch-hitting player of cardiovascular disease // *Circulation*. 2002. № 106 (896). P. 9.
39. Iyer S., Acharya K. R. Role of placenta growth factor in cardiovascular health // *Trends Cardiovasc Med*. 2002. № 12 (128). P. 34.
40. Heeschen C., Dimmeler S., Fichtlscherer S., Hamm C. W., Berger J., Simoons M. L., Zeiher A. M. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain // *JAMA*. 2004. № 291 (435). P. 41.
41. Heeschen C., Dimmeler S., Hamm C. W., van den Brand M. J., Boersma E., Zeiher A. M., Simoons M. L. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes // *N Engl J Med*. 2003. № 348 (1104). P. 11.
42. O'Gara P. T. et al. ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J Am Coll Cardiol*. 2013. № 61. P. 78–140.
43. Grabowski M., Filipiak K. J., Malek L. A., Karpinski G., Huczek Z., Stolarz P., Spiewak M., Kochman J., Rudowski R., Opolski G. Admission B-type natriuretic peptide assessment improves early risk stratification by Killip classes and TIMI risk score in patients with acute ST elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty // *Int J Cardiol*. 2007. № 115(3):386. P. 90.
44. Ndrepepa G., Braun S., Mehilli J., von Beckerath N., Schomig A., Kastrati A. Myeloperoxidase level in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes // *Eur J Clin Invest*. 2008. № 38 (90). P. 6.
45. Rognoni A., Cavallino C., Lupi A., Secco G. G., Veia A., Bacchini S., Rosso R., Rametta F., Bongo A. S. Novel biomarkers in the diagnosis of acute coronary syndromes: the role of circulating miRNAs // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2014. Sep. № 12(9):1119. P. 24.
46. Laterza O. F., Price C. P., Scott M. G. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? // *Clin Chem*. 2002. № 48 (699). P. 707.
47. García Acuña J. M., González-Babarro E., Grigorian Shamagian L., Peña-Gil C., Vidal Pérez R., López-Lago A. M. et al. Cystatin C provides more information than other renal function parameters for stratifying risk in patients with acute coronary syndrome // *Rev Esp Cardiol*. 2009. № 62 (510). P. 9.
48. Kempf T., Eden M., Strelau J., Naguib M., Willenbockel C., Tongers J. et al. The transforming growth factor- β superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury // *Circ Res*. 2006. № 98 (351). P. 60.
49. Sathyamurthy I., Dalal J. J., Sawhney J. P., Mohan J. C., Chogle S. A., Desai N., Sathe S. P., Maisel A. S. Cardiac Biomarkers for Better Management of Acute Coronary Syndromes // *J Assoc Physicians India*. 2015 Jun. № 63(6) P. 46–50.
50. Eggers K. M., Kempf T., Venge P., Wallentin L., Wollert K. C., Lindahl B. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers // *Am Heart J*. 2010. № 16. P. 88–94.
51. Wang F., Long G., Zhao C., Li H., Chaugai S., Wang Y., Chen C., Wang D. W. Atherosclerosis-related circulating miRNAs as novel and sensitive predictors for acute myocardial infarction // *PLoS One*. 2014. Sep. 3. № 9 (9). e105734.
52. Wang F. F., Chen B. X., Yu H. Y., Mi L., Li Z. J., Gao W. Correlation between growth differentiation factor-15 and collagen metabolism indicators in patients with myocardial infarction and heart failure // *J Geriatr Cardiol*. 2016. Jan. 13(1). P. 88–93.
53. Meyer T., Herrmann-Lingen C., Chavanon M. L., Pieske B., Wachter R., Edelmann F. Plasma mid-regional pro-adrenomedullin levels are inversely associated with anxiety but unrelated to depression: Results from the observational DIAST-CHF study in patients with cardiovascular risk factors // *Psychoneuroendocrinology*. 2015. Dec. № 62 (227). P. 32. ; Peacock W. F. Novel biomarkers in acute heart failure: MR-pro-adrenomedullin // *Clin Chem Lab Med*. 2014. Oct. № 52 (1433). P. 5.
54. Matusik P., Guzik B., Weber C., Guzik T. J. Do we know enough about the immune pathogenesis of acute coronary syndromes to improve clinical practice? // *Thromb Haemost*. 2012. Sep. № 108 (3) :443 P. 56. doi: 10.1160/TH12-05-0341.
55. Morrow D. A., Cannon C. P., Rifai N., Frey M. J., Vicari R., Lakkis N. et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial // *J Am Med Assoc*. 2001. № 286 (2405). P. 12.
56. Hamm C. W., Bassand J-P., Agewall S., Bax J., Boersma E., Bueno H. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J*. 2011. № 32 (2999). P. 3054.
57. Wang X., Chen L. L., Zhang Q. Increased serum level of growth differentiation factor 15 (GDF-15) is associated with coronary artery disease // *Cardiovasc Ther*. 2016. Mar. 21. № 115 (962). P. 71. doi: 10.1111/1755-5922.

58. Li C., Pei F., Zhu X., Duan D. D., Zeng C. Circulating microRNAs as novel and sensitive biomarkers of acute myocardial infarction // Clin Biochem. 2012. № 45 (727). P. 32.
59. Pohlhammer J., Kronenberg F., Rantner B., Stadler M., Peric S., Hammerer-Lercher A. et al. High-sensitivity cardiac troponin T in patients with intermittent claudication and its relation with cardiovascular events and all-cause mortality – The CAVASIC Study. // Atherosclerosis. 2014. № 237(2):711. P. 7.
60. Goodacre S., Thokala P., Carroll C., Stevens J. W., Leaviss J., Al Khalaf M. et al. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of diagnostic strategies for suspected acute coronary syndrome // Health Technol Assess. 2013. № 17 (1).
61. Windhausen F., Hirsch A., Sanders G. T, Cornel J. P., Fischer J., van Straalen J. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for additional risk stratification in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and an elevated troponin T: an Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes (ICTUS) substudy // Am Heart J. 2007. № 153 (485). P. 92.
62. Andre P., Nannizzi-Alaimo L., Prasad S. K., Phillips D. R. Platelet-derived CD40L: the switch-hitting player of cardiovascular disease // Circulation. 2002. № 106 (896). P. 9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Верижникова Людмила Николаевна – старший преподаватель кафедры кардиологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: x218am@mail.ru.

Коваленко Людмила Васильевна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: lvkhome@yandex.ru.

Урванцева Ирина Александровна – к. м. н., доцент, заведующая кафедрой кардиологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: post@okb.ru.

ABOUT AUTHORS

Verizhnikova Lyudmila Nikolaevna – Senior Lecturer, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: x218am@mail.ru.

Kovalenko Lyudmila Vasilyevna – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Pathophysiology and General Pathology Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: lvkhome@yandex.ru.

Urvantseva Irina Alexandrovna – PhD (Medicine), Associate Professor, Head of Cardiology Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: post@okd.ru.