



СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРАХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, ИНФАРКТА МИОКАРДА И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Антон Сергеевич Воробьев^{1,2,3✉}, Наталья Сергеевна Кавушевская²,
Людмила Васильевна Коваленко², Ирина Дмитриевна Астраханцева^{1,2},
Максим Юрьевич Донников², Ирина Александровна Урванцева^{1,2},
Константин Юрьевич Николаев³

¹Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии, Сургут, Россия

²Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

³НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФИЦ «Институт цитологии и генетики»
Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия

Аннотация. В настоящем аналитическом обзоре представлены данные международной медицинской литературы по проблеме применения биологических кардиальных маркеров в диагностике, прогнозировании, стратификации кардиоваскулярного риска, таргетировании терапии и мониторинге эффективности лечения у больных с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью. Подробно представлена общая характеристика, биологическая, патофизиологическая роль и клиническая ценность биомаркеров транспорта и обмена липопротеинов, воспаления, повреждения и фиброза миокарда, а также миокардального стресса и кишечной микробиоты.

Проведен анализ научных публикаций в электронных библиотеках КиберЛенинка, eLIBRARY.RU и базах данных PubMed, Medline, Medscape, Google Scholar с глубиной поиска преимущественно 10 лет и фундаментальных исследований по проблеме применения биологических маркеров при ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда и сердечной недостаточности.

Ключевые слова: биомаркеры, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, кишечная микробиота, диагностика, лечение, прогноз

Финансирование: научный проект СурГУ № И123021600007-6 Персонализированный сервис для цифрового сопровождения постинфарктных пациентов с высоким генетическим риском «Код Жизни».

Шифр специальности: 3.1.20. Кардиология. 3.3.3. Патологическая физиология.

Для цитирования: Воробьев А. С., Кавушевская Н. С., Коваленко Л. В., Астраханцева И. Д., Донников М. Ю., Урванцева И. А., Николаев К. Ю. Современное представление о биологических маркерах ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности // Вестник СурГУ. Медицина. 2025. Т. 18, № 1. С 8–22. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2025-1-1>.

Review article

MODERN CONCEPTS OF BIOLOGICAL MARKERS FOR CORONARY HEART DISEASE, MYOCARDIAL INFARCTION AND HEART FAILURE

Anton S. Vorobyov^{1,2,3✉}, Natalya S. Kavushevskaya², Lyudmila V. Kovalenko²,
Irina D. Astrakhantseva^{1,2}, Maksim Yu. Donnikov², Irina A. Urvantseva^{1,2},
Konstantin Yu. Nikolaev³

¹Yugra Diagnostics and Cardiovascular Surgery Center, Surgut, Russia

²Surgut State University, Surgut, Russia

³Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences,

Abstract. The analytical review presents the data of international medical literature on using biological cardiac markers in diagnostics, prognosis, cardiovascular risk stratification, therapy targeting and monitoring of treatment effectiveness in patients with coronary heart disease, myocardial infarction, and heart failure. This

review details the general characteristics, biological and pathophysiological roles, and clinical value of biomarkers of lipoprotein transport and metabolism, inflammation, myocardial injury and fibrosis, myocardial stress, and gut microbiota.

The search of scientific publications and fundamental studies on biological markers implementation for coronary heart disease, myocardial infarction and heart failure is carried out in CyberLeninka and eLIBRARY.RU electronic libraries and PubMed, Medline, Medscape, Google Scholar databases with a search depth of 10 years.

Keywords: biomarkers, myocardial infarction, coronary heart disease, heart failure, gut microbiota, diagnostics, treatment, prognosis

Funding: the scientific project of Surgut State University No. I123021600007-6 "Personalized service for digital support of post-infarction patients with high genetic risk "Life Code".

Code: 3.1.20. Cardiology. 3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Vorobyov A. S., Kavushevskaya N. S., Kovalenko L. V., Astrakhantseva I. D., Donnikov M. Yu., Urvantseva I. A., Nikolaev K. Yu. Modern concepts of biological markers for coronary heart disease, myocardial infarction and heart failure. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2025;18(1):8–22. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2025-1-1>.

ВВЕДЕНИЕ

В современной клинической практике биологические маркеры (биомаркеры) находят широкое применение и являются ценным инструментом для решения различных задач в диагностике, лечении и наблюдении кардиологических пациентов.

В соответствии с определением рабочей группы по биомаркерам Национального института здоровья США (1998 г.), биологический маркер – это характеристика, которая объективно измеряется и используется в качестве индикатора нормальных биологических процессов, патологических процессов или фармакологических реакций на терапевтическое вмешательство. Биомаркеры в настоящее время активно используются в следующих областях кардиологии: диагностика заболеваний, прогнозирование их исходов и осложнений, стратификация кардиоваскулярного риска, таргетирование (биомаркер – мишень) терапии, мониторинг эффективности лечения [1].

Наряду с вышеизложенными направлениями практического применения биологические маркеры в научном контексте позволяют совершенствовать дизайн, формировать когорты наблюдения, могут применяться в качестве суррогатных (вторичных) конечных точек клинических исследований. При разработке новых фармакологических препаратов биомаркеры могут быть использованы на начальных этапах при подборе доз, оценке ответа на терапию, а также изучении безопасности лекарственного вмешательства [2].

Раннее выявление лиц с коронарным атеросклерозом/ишемической болезнью сердца (ИБС), имеющих высокий риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и сердечной недостаточности (СН), представляется стратегическим подходом к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Однако существующие клинические шкалы риска, которые включают только традиционные факторы (возраст, пол, гипертензия, диабет, курение, гиперхолестеринемия), обладают прогностической ценностью на популяционном уровне, но недостаточно эффективны при оценке риска у конкретного индивида. Существует также понятие «остаточного риска», который несет биологические и генетические маркеры, но при этом не входит в клинические шкалы риска ИБС/ИМ [3].

В это же время избыточное применение технологий визуализации сердца и сосудов для диагностики острых и хронических форм ИБС и СН увеличивает стоимость медицинской помощи, имеет потенциал негативного влияния на организм пациентов (например, радиация или токсическое действие контрастных веществ, осложнения инвазивных диагностических процедур), а также несет риск необоснованной госпитализации [4].

По этим причинам дальнейший поиск эффективных биологических маркеров имеет большие перспективы в изучении механизмов коронарного атеросклероза, ишемического повреждения и ремоделирования миокарда, совершенствования ранней диагностики и персонализированного лечения больных ИБС, ИМ и СН [1–4].

Цель – провести научный анализ медицинских публикаций по проблеме применения биологических маркеров при ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда и сердечной недостаточности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен научный анализ полнотекстовых медицинских публикаций в отечественных и зарубежных базах данных – CyberLeninka, eLIBRARY.RU, PubMed, Medline, Medscape, Google Scholar – с глубиной поиска преимущественно 10 лет (за исключением публикаций-первоисточников) по ключевым словам: биомаркеры, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, ремоделирование миокарда, сердечная недостаточность, крупные кардиальные события, сердечно-сосудистый риск, кишечная микробиота диагностика, прогноз, лечение. Найдено и проанализировано 98 публикаций, соответствующих цели и тематике научного анализа, не включено 11 источников медицинской литературы ввиду неполного соответствия критериям поиска.

Получено согласие этического комитета Сургутского государственного университета на публикацию материала.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Биомаркеры транспорта и обмена липопротеинов. «Холестериновая» теория атеросклероза Н. Н. Аничкова по сей день рассматривается мировым

медицинским сообществом в качестве основополагающей [5].

Общий холестерин (ХС) является наиболее известным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний среди липопротеинов. Молекулярная структура ХС представляет собой липопротеин, который имеет центральное гидрофобное ядро (в основном эфиры холестерина и триглицериды), окруженное гидрофильной мембраной (фосфолипиды, свободный холестерин и аполипопротеины) [6].

Результаты изучения механизмов обмена и транспорта липопротеинов в эксперименте, а также клинических наблюдений продемонстрировали отчетливую ассоциацию между высокими уровнями ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и неблагоприятными клиническими исходами в различных популяциях. Наблюдается прямая зависимость между ХС ЛНП и наличием/распространенностью атеросклероза, начиная с уровня ХС ЛНП 1,6–1,8 ммоль/л. При этом снижение ХС ЛНП на 1 ммоль/л сопровождается снижением относительного риска крупных коронарных событий на 23 % и крупных кардиальных событий на 21 %. Важно отметить обратную корреляцию между уровнями ХС высокой плотности (ЛВП) и заболеваемостью ИБС, что показано в крупных эпидемиологических исследованиях и обусловлено его антиатерогенными и ангиопротективными свойствами [2, 6].

Одним из основных подходов к снижению риска негативных осложнений у лиц с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ), включающими ИБС и ИМ, является гиполипидемическая терапия, которая предусматривает мониторинг показателей липидограммы и достижение целевых уровней ХС ЛНП. Целевые уровни этого биомаркера изложены в клинических рекомендациях и распределены в соответствии с категориями риска (от высокого до экстремального) у пациентов с ИБС, в том числе перенесших ИМ. В современном арсенале кардиолог сегодня располагает эффективными и безопасными лечебными инструментами с мощной доказательной базой: статинами, эзетимибом, биоинженерными и генными ингибиторами пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин 9-го типа (PCSK9) [7].

Аполипопротеины являются частью липопротеинов, присутствующих в гидрофильной мембране, окружающей гидрофобное ядро. Они выполняют структурную функцию, а также действуют как лиганды для липопротеиновых рецепторов, регулируя формирование липопротеинов и выступая в качестве активаторов или ингибиторов ферментов, участвующих в метаболизме липопротеинов. Аполипопротеины А представляют собой разнообразную группу аполипопротеинов с различными функциями. В международной литературе обсуждаются четыре молекулы (АРО-АI, -AII, -AIV и -AV). АРО-АI является основным структурным белком ЛВП, на долю которого приходится более двух третей ЛВП. Высокие уровни АРО-АI считаются антиатерогенными. Наоборот, низкие уровни АРО-АI связаны с эндотелиальной дисфункцией. АРО-АI является наиболее изученным аполипопротеином А и представлен в медицинской литературе в основном в соотношении с аполипопротеином В (АРО-В). АРО-В является продуктом одного гена АРО-В, экспрессируемого в печени и ки-

шечнике. Позднее он модифицируется с помощью регуляции матричной РНК, что приводит к образованию АРО-В48 и АРО-В100. Последний является лигандом для рецепторов ЛНП. Повышенные уровни АРО-В100 обладают проатерогенными эффектами. Соотношение повышенных уровней АРО-В и сниженных уровней АРО-АI сопряжено с повышением жесткости артериальной стенки, формированием атеросклероза и увеличением частоты кардиальных событий [6, 7].

Липопротеин (а) [Лп (а)] был открыт ученым-биохимиком К. Berg (Норвегия) в 1963 г. как новый антиген в семействе липопротеинов. Эта частица имеет высокое сходство с ЛНП: 46 % ее массы составляют эфиры ХС, 17–29 % – АРО-А и АРО-В100, 17–24 % – окисленные фосфолипиды, 6–9 % – свободный ХС и 4–8 % приходится на триглицериды. АРО-А присутствует исключительно в Лп (а), ковалентно присоединен к АРО-В100, и состоит из двух доменов: неактивного протеазного и множества похожих на плазминоген, повторяющихся крингл-доменов, по форме напоминающих крендели (от англ. *kringle* – крендель). Аналогичные структуры обнаружены в молекулах белков семейства протромбинов – фактора XII, плазминогена, тканевого активатора плазминогена. Вероятно, именно эта часть Лп (а) определяет физиологические эффекты, связанные с подавлением фибринолиза путем конкурентного ингибирования плазмина, т. е. Лп (а) регулирует образование тромба и предотвращение кровотечений. Считается, что повышенные уровни Лп (а) и апо (а) могут влиять на атерогенез и ишемические события как раз за счет подавления фибринолиза. Известна связь между уровнями Лп (а) и риском развития ИБС, особенно в частицах с изоформами апо (а) меньшего размера. У взрослых лиц с повышенным уровнем Лп (а) была отмечена высокая распространенность АССЗ, семейной гиперхолестеринемии (СГХС) и семейной анамнеза преждевременных кардиальных ишемических событий [6, 7].

У больных АССЗ высокого риска содержание Лп (а) > 30 мг/дл встречается у 37–40 % лиц. При этом частота выявления Лп (а) > 50 мг/дл достигает 20 % в общей популяции, и с еще большей частотой такие концентрации встречаются у пациентов с АССЗ и аортальным стенозом. В российской общей популяции концентрация Лп (а) составляет в среднем у мужчин – 16 мг/дл (5–44 мг/дл), у женщин – 16 мг/дл (6–18 мг/дл). При хронической ИБС частота высокого уровня Лп (а) среди мужчин установлена у 39 %, у женщин – у 48 %. Скрининговое исследование Лп (а) в случайной выборке 263 лиц (18–58 лет) г. Красноярск показало, что у 13 % пациентов определены высокие уровни Лп (а) \geq 105 нмоль/л [8].

Выявлена прямая связь между уровнем Лп (а) и прогрессированием атеросклероза в интактных коронарных артериях, а также развитием рестеноза стентов у больных ИБС на протяжении года после экстренного или планового чрескожного вмешательства (ЧКВ). У пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, повышенные уровни Лп (а) прямо связаны с окклюзией венозных шунтов в течение первого года и увеличением (в 3 раза) риска кардиальных событий в более отдаленные сроки. При наблюдении за лицами с ИБС уровни Лп (а) от 30 до 50 мг/дл ассоциировались с трехкратным увеличением риска

ампутации нижних конечностей, тогда как у больных с Лп (а) > 50 мг/дл этот риск оказался двадцатикратным [7, 8].

V. Bittner и соавт., анализируя результаты исследования ODYSSEY OUTCOMES, отметили, что уровни Лп (а) > 60 мг/дл идентифицируют больных острым коронарным синдромом (ОКС) высокого риска наступления кардиальных событий (коронарная смерть, ишемический инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии (НС) или ИМ). Об этом также свидетельствовала разница в количестве пациентов, которых необходимо пролечить алирокумабом для предотвращения одного сердечно-сосудистого события в верхнем квартиле уровней Лп (а) по сравнению с нижним квартилем (49 против 238 лиц), что соответствовало результатам клинических исследований по эволокумабу. Важным выводом данного исследования было то, что снижение Лп (а) и частоты кардиальных событий наблюдалось на фоне лечения алирокумабом независимо от снижения уровней ХС ЛНП. В это же время С. Roth и соавт. не установили достоверную прямую связь между риском кардиальной и общей смерти с уровнями Лп (а) > 60 мг/дл на протяжении 5 лет наблюдения у 1245 больных, однако выявили более частое многососудистое коронарное поражение. Следовательно, требуется проведение дальнейших специально спланированных исследований для того, чтобы установить влияние используемых лекарственных препаратов, характеристик пациентов с ИМ, уровня приверженности к лечению или методологии проведения исследований на представленные выше результаты научных работ [9, 10].

PCSK9, девятый член семейства пропротеиновых конвертаз, представляет собой сериновую протеазу. Первоначально белок PCSK9 назывался конвертазой-1, регулирующей апоптоз нейронов (NARC1) [11]. Впервые он был описан М. Abifadel и соавт., которые выявили вариант гена PCSK9 с усилением функции во французской семье с СГХС. Далее в популяционно-генетических исследованиях было установлено, что носительство вариантов гена PCSK9 с усилением или, наоборот, ослаблением функции этого белка приводит к высоким или, соответственно, низким уровням ХС ЛНП в циркуляции, что в первом случае связано с ранним развитием АССЗ. Становление атеросклероза основывается на двух ключевых процессах – апоптозе эндотелиальных клеток и накоплении пенных клеток при активном участии окисленных частиц ЛНП. В свою очередь, окисленные ЛНП увеличивают экспрессию PCSK9 и поглощение ХС в макрофагах с последующим их превращением в пенные клетки, которые являются основным субстратом формирования атеросклеротических бляшек (АСБ) [12].

Частицы ЛНП в крови связываются с рецептором ЛНП на поверхности гепатоцитов. Затем этот комплекс ЛПП – рецептор ЛНП интернализируется внутрь клетки эндоцитозом и сливается с лизосомами. ЛНП впоследствии деградируется в лизосоме, в то время как его рецептор возвращается на поверхность гепатоцитов для дальнейшего связывания с ЛНП и последующего эндоцитоза. PCSK9 связывается с рецептором ЛНП у его основания, блокирует рециркуляцию рецептора на поверхность гепатоцита и, следовательно, повышает циркулирующие уровни ЛНП в силу дефицита рецепторов. Это открытие при-

вело к революционному пониманию, что увеличение рецепторов ЛНП на поверхности гепатоцитов через ингибирование PCSK9 существенно снижает уровень ХС ЛНП и уменьшает риск АССЗ. Ингибирование PCSK9 моноклональными антителами (алирокумаб, эволокумаб) и малой интерферирующей РНК (инклизирин) стало новым методом лечения гиперхолестеринемии и связанных с ней сердечно-сосудистых осложнений. В настоящее время роль PCSK9 в качестве липидного биомаркера все еще активно изучается; обсуждаются проатерогенные и протромбогенные свойства этого белка [13].

F. Raal и соавт. установили, что концентрации PCSK9 существенно выше у пациентов с гомозиготной формой СГХС (279 ± 27 нг/мл) и гетерозиготной формой СГХС (202 ± 14 нг/мл), которые не принимали гиполипидемическую терапию, по сравнению с лицами группы контроля (132 ± 10 нг/мл); при этом PCSK9 прямо был связан с уровнями общего ХС и ХС ЛНП [14]. В 2012 г. было опубликовано небольшое регистровое исследование под руководством А. Н. Мешкова и соавт., включившее 60 пациентов с диагнозом СГХС (59 с гетерозиготной и 1 с гомозиготной формой) и 29 здоровых родственников. Уровень PCSK9 был статистически значимо выше у лиц с СГХС – $259 [222–299]$ нг/мл, чем в группе контроля – $194 [166–220]$ нг/л и умеренно коррелировал с уровнем общего ХС, триглицеридами, ХС ЛНП, фибриногеном. В работе Ю. И. Рагино и соавт. представлены результаты лабораторного обследования пациентов с гиперхолестеринемией (общий ХС > 5,0 ммоль/л) и лиц с низким уровнем холестерина (< 4,0 ммоль/л). Определено, что при гиперхолестеринемии средние концентрации PCSK9 в крови выше, чем при гипохолестеринемии (250 ± 135 против 145 ± 63 нг/мл) [15].

По данным Ю. Ю. Вуколовой и соавт. установлено, что выраженность атеросклероза брахиоцефальных артерий прямо пропорциональна повышению уровня PCSK9 (от 207 до 620 нг/мл), а также нарастанию концентраций биомаркеров воспаления (интерлейкины (ИЛ)-8, ИЛ-10, С-реактивный белок (С-РБ), фибриноген) [16].

По некоторым данным, PCSK9 увеличивает уязвимость коронарных бляшек несколькими путями, включая провоспалительное окисление ЛНП и прямую модификацию состава бляшек, что потенциально оправдывает начало лечения моноклональными антителами, ингибирующими PCSK9 уже в ранние сроки ОКС [17].

Эту гипотезу также подтверждают результаты недавно завершившегося (2022 г.) клинического исследования PASCAN-AMI, демонстрирующие достоверно большую регрессию коронарного атеросклероза при добавлении к схеме лечения алирокумаба в течение 1 года от начала острого ИМ, в сравнении с группой пациентов, получавших только статины в высоких дозах [18].

В работе А. С. Галявич и соавт. при оценке сывороточных концентраций PCSK9 в острой фазе ИМ у 74 пациентов средние величины составили 480 ± 15 нг/мл. Авторами не выявлено достоверной связи между PCSK9 и показателями липидограммы (общий ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, триглицериды) в общей когорте обследованных индивидов. Тогда как у курящих лиц определена обратная связь PCSK9 и ХС ЛВП,

а у больных с низким индексом массы тела (ИМТ < 25 кг/м²) установлена обратная связь PCSK9 с общим ХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП [27]. По данным двух канадских исследований (Ottawa Heart Genomics Study и Emory Cardiology Biobank study) под руководством N. Almontashiri и соавт. уровни PCSK9 в плазме были повышены у 45 больных острым ИМ (363 ± 140 нг/мл) по сравнению с уровнями биомаркера у 398 пациентов с хронической ИБС без ИМ (302 ± 91 нг/мл) в г. Оттава. Этот вывод был воспроизведен в исследовании г. Эмори, где у 74 больных острым ИМ биомаркер был выше (445 ± 172 нг/мл), чем у 273 лиц с хронической ИБС без ИМ (369 ± 139 нг/мл). Поскольку уровни PCSK9 были схожи у пациентов с хронической ИБС и предшествующим (неострым) ИМ или без него, выводы авторов свидетельствуют о том, что плазменные уровни PCSK9 повышаются либо непосредственно перед ИМ, либо в острой фазе ИМ [19].

B. Genser и соавт. провели многоцентровое проспективное когортное исследование, включившее 2030 больных ОКС, проходивших стационарное лечение в клиниках Швейцарии. У пациентов трижды оценивали сывороточные уровни PCSK9, которые отчетливо увеличивались на каждом последующем этапе: при проведении коронароангиографии (323 ± 134 нг/мл), на протяжении 12–24 ч от начала болевого синдрома (374 ± 149 нг/мл), а также через 12 месяцев после ОКС (396 ± 146 нг/мл). Высокие уровни PCSK9 были прямо ассоциированы с наличием СГХС, высокодозной статинотерапией, длительным болевым синдромом, высокими уровнями С-РБ. Авторы также отметили менее частое достижение целевых уровней ХС ЛНП (менее 1,8 ммоль/л) на фоне лечения у лиц с высокими уровнями PCSK9, но не установили связи с риском по шкале GRACE и смертностью в течение года после ОКС. Во французское исследование PC-SCA-9 было включено в общую группу наблюдения 174 пациента (средний возраст: 59 ± 14 лет, 79 % мужчин) с ОКС (при поступлении в стационар были выделены две подгруппы: 119 пациентов не принимали статины, а 55 принимали), средние уровни PCSK9 у которых составили 278 [214–356] нг/мл. После начала высокоинтенсивной терапии статинами сывороточные концентрации PCSK9 значительно увеличились, достигнув максимальных уровней на 2-й день (+31 % по сравнению с таковыми при поступлении), и оставались стабильными до 4-го дня в общей группе. PCSK9 при поступлении был прямо связан с ХС ЛНП и АРО-В в подгруппе без статинов, а также с триглицеридами и ХС не-ЛВП в общей группе. Важно отметить, что уровни PCSK9 при поступлении в клинику были положительно связаны с показателями шкалы SYNTAX в подгруппе без статинов, но не в подгруппе, принимавшей статины. Эта связь сохранялась после корректировки на ХС ЛНП и основные факторы сердечно-сосудистого риска [20, 21].

В работе южнокорейских авторов К-Н. Вае и соавт. также показаны прямые ассоциации PCSK9 с выраженностью коронарного атеросклеротического поражения. Так, в этом наблюдательном исследовании, включившем 121 больного ОКС, 100 лиц имели один или несколько значимых коронарных стенозов и у 21 пациента не было значимого коронарного поражения по данным ангиографии. Наряду

со значениями других биомаркеров (лейкоциты, аспартатаминотрансфераза, МВ-креатинфосфокиназа (МВ-КФК), тропонин I, С-РБ и мозговой натрийуретический пептид) величины PCSK9 в сыворотке крови оказались выше у пациентов с наличием значимых коронарных стенозов (222 ± 68 нг/мл), чем у лиц без коронарного поражения (176 ± 63 нг/мл). Важно отметить, что PCSK9 был прямо связан с количеством баллов по шкалам SYNTAX и GRACE [22].

Триглицериды (ТГ) являются нейтральными жирами, одним из основных источников энергии в организме. Они поступают алиментарным путем, образуются в кишечнике, печени и жировой ткани, транспортируются кровью и депонируются в жировой ткани. В 1959 г. М. Albrink и Е. Mann впервые сообщили, что сывороточные уровни ТГ повышены у пациентов, перенесших ИМ. Например, в исследовании PROVE-IT/TIMI 22 показано, что у пациентов после ОКС, получавших статины, повышенные ТГ (> 1,7 ммоль/л) были прямо связаны с более высоким сердечно-сосудистым риском, чем у лиц с более низкими (нормальными) уровнями. При этом уровни ТГ не зависели от ХС ЛНП и других факторов риска АССЗ [23].

Хроническая гипергликемия посредством активации ряда патофизиологических механизмов (полиоловый путь синтеза и накопления сорбитола из глюкозы, образование конечных продуктов гликирования, оксидативный стресс) способствует повреждению сосудистого эндотелия и приводит к развитию диабет-ассоциированных кардиоваскулярных осложнений [24].

В 2008 г. L. Simental-Mendia и соавт. (Мексика) впервые предложили формулу, включающую оценку плазменных уровней триглицеридов и глюкозы в качестве доступного суррогатного способа измерения чувствительности тканей к инсулину [25].

Так, триглицеридно-глюкозный индекс (ТГИ) вызвал большой интерес в международном научном сообществе и явился объектом многочисленных клинических исследований при инсулинорезистентности (ИР), сахарном диабете (СД) и метаболическом синдроме, показав высокую корреляцию с широко используемыми в клинической практике клэмп-методом и НОМА-IR. По данным Е. Salazar и соавт. пороговый уровень ТГИ, равный 4,49, диагностировал ИР с чувствительностью 83 % и специфичностью 82 % (площадь под кривой (ППК) = 0,89). В это же время в исследовании F. Guerrero-Romero и соавт. пороговый уровень ТГИ выше 4,68 представлял диагностическую ценность для ИР с чувствительностью 97 % и специфичностью 85 % независимо от ИМТ и нарушений углеводного обмена. В исследовании P. Lopez-Jaramillo и соавт. показана связь верхнего квартиля ТГИ с риском развития ИМ, инсульта и СД 2 типа в общей популяции. Пороговый уровень ТГИ, равный 9,19, может быть использован для оценки наличия сосудистого атеросклероза (ППК = 0,74, чувствительность – 83 %, специфичность – 59 %), а пороговое значение ТГИ 8,99 можно использовать для оценки жесткости сосудов (ППК = 0,58, чувствительность – 74 %, специфичность – 42 %) [26].

Заслуживает внимания недавно (2023 г.) опубликованный метаанализ S. Liang и соавт., включивший 41 клиническое исследование. Пациенты с самым высоким ТГИ по сравнению с пациентами с самым низ-

ким индексом имели более высокий риск ИБС. Кроме того, у этих пациентов была более высокая вероятность наличия значимых коронарных стенозов, прогрессирующих АСБ и многососудистого коронарного поражения. У пациентов с ОКС высокие значения ТГИ были прямо связаны с высокой частотой крупных кардиальных событий [27].

Биомаркеры воспаления. Известно, что воспаление является комплексным патофизиологическим процессом, лежащим в основе формирования, прогрессии и дестабилизации АСБ – от эндотелиальной дисфункции до развития ОКС. Наличие макрофагов, Т-лимфоцитов и дендритных клеток, обнаружение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (HLA) класса II, локальной и системной секреции ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, фактор некроза опухоли – α (ФНО- α), интерфероны, хемокины и др.) в АСБ указывают на участие иммунных воспалительных механизмов в патогенезе атеросклероза [28].

Особую роль в регуляции воспаления играет неспецифический острофазовый белок – С-РБ, который вырабатывается при повреждении тканей, инфекциях, системном воспалении с активацией цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО- α . Этот белок был открыт в 1930 г. в Институте медицинских исследований Рокфеллера (США). Белок имеет такое название по причине того, что сыворотка больных пневмококковой инфекцией при ее хранении в термостате имела визуальное сходство с формой хлопьев полисахарида С (основного компонента внешней мембраны бактерий). С-РБ имеет массу 118–144 кД и состоит из пяти идентичных субъединиц, связанных вместе нековалентными связями. Этот острофазовый белок связывает в плазме окисленные активными формами кислорода частицы ЛНП и направляет их макрофагам, из которых образуются пенные клетки с последующим их накоплением в сосудистой стенке и формированием атеросклероза. Следовательно, С-РБ принимает активное участие в росте, прогрессии и дестабилизации АСБ, и, таким образом, в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС и ИМ [28].

В настоящее время доказана роль воспалительных факторов в разрыве покрышки АСБ инфаркт-зависимой артерии, а также в ишемизированном/инфарцированном миокарде посредством иммуногистохимической, томографической, радионуклидной визуализации [29]. При формировании некроза миокарда в прилегающих к нему тканях развивается асептическое воспаление, одним из проявлений которого является увеличение продукции ФНО-альфа, ИЛ-1- β , ИЛ-6 и некоторых металлопротеиназ (ММП). Эти провоспалительные факторы инициируют деградацию и резорбцию компонентов зоны некроза миокарда, включая кардиомиоциты и внеклеточный матрикс. Вместе с этим под влиянием высокой симпатoadrenalовой активности поддерживаются локальные и системные иммунопатологические процессы в течение года после перенесенного ОКС. По результатам проведения тромбэктомии из инфаркт-зависимых артерий в рамках спасительного ЧКВ у больных ИМ установлены высокие уровни ИЛ-6 и ММП-9 в коронарных тромбах наряду с высокими системными сывороточными уровнями С-РБ, определенного вы-

сокочувствительным методом (вч-СРБ). Вероятно, системное повышение острофазового белка в ответ на коронарную продукцию воспалительных цитокинов и ММП может быть одним из главных механизмов связи между системным и коронарным воспалением в условиях ОКС. Избыточная воспалительная активность играет важную роль в формировании фиброза и гипертрофии миокарда, глобальной дилатации и дисфункции левого желудочка (ЛЖ) сердца в постинфарктном периоде [30, 31].

За последние годы в целом проведено большое количество исследований, демонстрирующих высокую предиктивную ценность вч-СРБ (особенно в комбинации с оценкой натрийуретических пептидов (НУП) и сердечных тропонинов) у больных ОКС, а также хронической ИБС и сердечной недостаточностью (СН) [28–32].

В клинических исследованиях JUPITER, PROVE-IT TIMI 22, IMPROVE-IT и SPIRE-1/SPIRE-2 распространенность остаточного воспалительного риска, обычно определяемого при вч-СРБ > 2 мг/л, довольно высока. В частности, распространенность изолированного остаточного воспалительного риска (вч-СРБ > 2 мг/л и ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л) варьировалась от 29 до 37% в каждом из этих исследований. Когда все пациенты с остаточным воспалительным риском независимо от концентрации ХС ЛНП были включены в анализ, распространенность оказалась еще выше – в диапазоне от 43 до 47%. Другими словами, почти половина всех пациентов, участвовавших в этих клинических исследованиях по вторичной профилактике, продемонстрировала наличие высокого остаточного воспалительного риска. Даже пациенты с очень низкой концентрацией ХС ЛНП имеют значительный остаточный воспалительный риск. В исследовании FOURIER по эволокумабу, где 3-летняя частота комбинированной конечной точки (ИМ, инсульт, госпитализация по поводу НС, коронарная реваскуляризация или сердечно-сосудистая смерть) составила 9,8%, несмотря на достигнутые целевые уровни ХС ЛНП, вч-СРБ показал способность дополнительно стратифицировать пациентов на категории низкого, среднего и высокого риска. Например, 3-летняя частота ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти среди лиц с очень низким ХС ЛНП (0,5 ммоль/л) составила 9,0% с наличием вч-СРБ < 1 мг/л, 10,8% – для больных с вч-СРБ от 1 до 3 мг/л и 13,1% – для пациентов с вч-СРБ > 3 мг/л. Аналогичные наблюдения были зарегистрированы в исследовании SPIRE-1/SPIRE-2 по бокоцизумабу, другому ингибитору PCSK9. В национальной американской программе по изучению здоровья и питания (NHANES) 61% пациентов с перенесенным ИМ имели концентрацию вч-СРБ > 2 мг/л, а 48% имели концентрацию вч-СРБ > 3 мг/л. D. Kalkman и соавт. провели ретроспективный анализ 17 026 пациентов, перенесших ЧКВ. Пациенты со стойким повышением уровней вч-СРБ (> 2 мг/л по данным 2 измерений с интервалом не менее 4 недель) составили 38% в общей популяции. Среди пациентов с ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л распространенность стойко высокого вч-СРБ была схожей (34%) с наблюдаемой в общей популяции. P. Guedeney и соавт. расширили ранее опубликованные данные для лиц с ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л, чтобы внимательно изучить связь между постоянно высоким вч-СРБ и частотой неф-

тального ИМ, нефатального инсульта или смерти среди пациентов с достигнутыми уровнями ХС ЛНП. В общей сложности 3013 пациентов имели ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л и по крайней мере 2 измерения вч-СРБ с интервалом не менее 4 недель во время наблюдения. Из этих 3013 пациентов 34% ($n = 1028$) имели 2 значения вч-СРБ > 2 мг/л и были отнесены к категории высокого остаточного воспалительного риска с годовой частотой неблагоприятных событий равной 15%, а среди 42% пациентов с низким остаточным воспалительным риском частота кардиальных событий составила 6% в год. Авторы резюмируют результаты собственного исследования двумя принципиальными находками. Во-первых, воспалительный риск присутствует примерно у одной трети всех постинфарктных пациентов, даже с учетом их лечения статинами и другими гиполипидемическими препаратами. Во-вторых, остаточный воспалительный риск связан со значимым повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых катастроф. Эти данные отчетливо согласуются с результатами клинического исследования CANTOS по канакинумабу, в котором продемонстрировано, что ингибирование ИЛ-1-бета успешно снижает риск ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти среди лиц, достигших в процессе лечения уровней вч-СРБ < 2 мг/л [33–38].

Биомаркеры повреждения миокарда. В 1963 г. немецкими исследователями в Гейдельбергском университете во главе с Н. Katus были открыты белки, обеспечивающие сокращение скелетной мускулатуры – тропонины. В настоящее время идентифицировано три структурно-регуляторных пептида, отвечающих за связывание ионов кальция (тропонин С), подавление энергозависимой активности актомиозина (тропонин I), связывание тропонинового комплекса с тропомиозином (тропонин Т). В условиях ишемического повреждения и последующего некроза миокарда эти белки выходят в циркуляцию и таким образом служат биомаркерами диагностики острого ИМ. Длительное время в диагностике ИМ использовалась оценка МВ-КФК, но с 1995 г. FDA разрешила применение в клинической практике тропонина I, который в начале 2000-х гг. вместе с тропонином Т завоевал большую популярность во всем мире и постепенно вытеснил МВ-КФК. В настоящее время уровни тропонинов Т и I подробно исследованы в отношении наличия кардиоваскулярного риска в общей популяции (BiomarCaRE, HUNT), у лиц с хронической ИБС и СН (ARIC study), у больных НС с уязвимой фиброатеромой (VH-TCFA) и других работах. Последние поколения тестов по лабораторной оценке тропонина Т относятся к высокочувствительным, что позволяет определять плазменные уровни этого протеина ниже 99-го перцентиля распределения в контрольной (здоровой) популяции. В рамках Dallas Heart Study были изучены возможности диагностики органического поражения сердца и прогнозирования 6-летней сердечно-сосудистой смерти в общей популяции, включившей 3500 участников. Так, было выявлено 25% лиц с положительным высокочувствительным тропонином Т (вч-ТнТ), тогда как стандартный тропониновый тест продемонстрировал позитивные результаты менее чем у 1% участников. Несмотря на все преимущества вч-ТнТ, его позиционирование международными экспертами в качестве «золотого стандарта» диагно-

стики повреждения миокарда в 4-м Универсальном определении ИМ, этот биологический маркер все же имеет ряд ограничений: время от начала болевого синдрома, возраст, пол, состояние ренальной функции. Вместе с этим в ряде клинических исследований показано увеличение случаев диагностики ИМ при оценке вч-ТнТ в сравнении с «обычными» тестами, что способствовало более активному проведению ЧКВ, но не привело к снижению смертности и повторных ОКС [3, 39].

Миоглобин стал известен лабораторной практикой с 1978 г. и удерживал ведущую роль в диагностике ИМ, демонстрируя 89% вероятность истинно негативных результатов. Впервые биомаркер был обнаружен в скелетной мускулатуре в качестве цитозольного глобулярного протеина – переносчика кислорода. Этот белок имеет небольшой размер, что дает ему возможность высвобождаться в системный кровоток в пределах первых трех часов после повреждения сердечной мышцы, достигая максимальных уровней через 4–7 ч и возвращаясь к нормальным величинам к 24–36 ч. Быстрая элиминация белка из циркуляции также является ограничением миоглобиновых тестов, равно как и его низкая специфичность: миодистрофия, миозиты, ренальная дисфункция, интенсивные физические нагрузки, инвазивные вмешательства, мышечная интоксикация также известны как причины повышения миоглобина. В это же время миоглобин эффективен в оценке реперфузионной терапии при остром ИМ, диагностике повторного развития ИМ на фоне постинфарктной стенокардии, когда уровни тропонинов представляются малоинформативными после коронарных вмешательств [39].

Сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК) – это небольшой цитоплазматический протеин, который в основном содержится в кардиомиоцитах (10–20% от всех цитоплазматических белков) и участвует в связывании и транспорте жирных кислот в сердце. В острой фазе ИМ сБСЖК высвобождается в системную циркуляцию на протяжении 1–3 ч от начала болевого синдрома и представляется информативным кардиальным биомаркером. Впервые сБСЖК был исследован в качестве маркера повреждения и некроза миокарда J. Glatz и соавт. в 1988 г. В рамках многоцентрового российского клинического исследования «ИСПОЛИН» у 1049 больных ОКС была установлена более высокая чувствительность сБСЖК при диагностике ИМ, чем у тропонина I на 19–73% в первые 12 часов от начала болевого синдрома. Однако L. Agnello и соавт. установили, что ранняя диагностика острого ИМ представляется более точной при оценке вч-ТнТ ввиду его более высокой чувствительности, чем сБСЖК. Референсный диапазон сБСЖК для диагностики ИМ в различных тест-системах различается и составляет от 7 до 15 нг/мл. Оценка его плазменных уровней используется не только в диагностике повреждения миокарда, но и отражает степень кровотока в инфаркт-зависимой артерии, что может использоваться для оценки результативности тромболитика [39, 40].

Сердечный БСЖК также можно использовать для определения прогноза у лиц после ОКС. В исследовании, проведенном М. O'Donoghue и соавт. с участием 2287 пациентов с ОКС, повышенные уровни сБСЖК были прямо ассоциированы с риском смерти на про-

тяжении 10 месяцев. В клиническом исследовании С. А. Бернса и соавт., включившем 153 пациента с ОКС без подъема ST, сБСЖК также продемонстрировал отчетливую связь с развитием крупных кардиальных событий в течение года. При этом биомаркер оказался положительным в 100% случаев подтвержденного ИМ в подгруппе больных с СД 2-го типа [41–42].

Сердечный БСЖК имеет ряд аналогий с миоглобином. Так, сБСЖК определяется в плазме уже через 1–3 ч после появления симптомов, что обеспечивает потенциальное преимущество перед тропонинами, при этом сБСЖК возвращается к физиологическим концентрациям через 12–24 ч. Как и миоглобин, сБСЖК имеет невысокую специфичность – его повышение наблюдается также при различных состояниях, сопровождающихся повреждением миокарда (миокардит или застойная СН). Поэтому оценка сБСЖК часто проводится в сочетании с другими кардиальными биомаркерами, клиническими симптомами и инструментальными методами для повышения точности диагностики ИМ. Стойко высокие уровни сБСЖК при серийной оценке у больных хронической СН позволяют выявить лиц высокого риска повторных госпитализаций и кардиальной смерти. С учетом перечисленных фактов, научный поиск сБСЖК в качестве самостоятельного биологического маркера все еще продолжается [43, 44].

Биомаркеры миокардиального стресса. Миокардиальный стресс представляет собой гемодинамическую перегрузку миокарда ЛЖ объемом и/или давлением кровотока вследствие повышенного артериального давления, нарушений ритма сердца, клапанной или мышечной обструкции выносящего тракта, острого ИМ. Миокардиальный стресс также вносит существенный вклад в развитие постинфарктного ремоделирования миокарда ЛЖ и СН. Одной из базовых ответных реакций миокарда на гемодинамический стресс является секреция целого ряда молекулярных веществ, таких как НУП, растворимый супрессор туморогенеза 2 (ST2), копептин, хромогранин, адреномедулин [32, 39].

ST2 относится к семейству рецепторов к ИЛ-1. Этот ИЛ-1 рецептор-подобный белок был впервые открыт в 1989 г, однако его секреция в сердечной мышце в ответ на миокардиальный стресс была установлена позже – в 2002 г. ST2 представлен в организме в двух изоформах – мембранной лиганд-связывающей и растворимой. Лигандом к этому растворимому рецептору является ИЛ-33, который, в свою очередь, как раз и является ИЛ-1-подобным цитокином. В эксперименте продемонстрированы антиапоптотические, антифибротические, антигипертрофические и кардиопротективные эффекты лиганд-связывающей ST2. Растворимая же форма ST2 является рецептором-ловушкой, блокирующей ИЛ-33 в циркуляции, поэтому представляет исключительно диагностическую ценность. По сывороточным уровням растворимой формы ST2, в отличие от НУП, можно оценивать не только внутрисердечный объем кровотока и резерв физической нагрузки пациента, но и использовать этот биомаркер при измерении пространственной деформации сердечной мышцы, а также воспалительной активности в миокарде. У пациентов, госпитализированных с острым ИМ, в том числе осложненным систолической дисфункцией ЛЖ, уровни

ST2 > 35 нг/мл прямо и достоверно ассоциированы с риском наступления кардиальной смерти. У больных застойной СН высокий уровень ST2 является независимым предиктором кардиальных событий и потребности в трансплантации сердца [45, 46].

Активное изучение НУП началось в 1980-х гг. двумя независимыми научными коллективами – канадским (А. de Bold и соавт.) и японским (К. Kangawa и Н. Matsuo). Так, были открыты три пептида: предсердный НУП А-типа (ANP) в предсердиях крысы, мозговой (В-типа) НУП (BNP) и натрийуретический пептид С-типа (CNP) в свином мозге. Далее были открыты НУП D-типа (Dendroaspis) из яда змеи (зеленой мамбы) и остеокальцин, а также рецепторы к НУП А и В типа (NPR-A и NPR-B). NPR-A и NPR-B являются трансмембранными гуанилатциклазами, физиологическая роль которых заключается в регуляции синтеза циклического гуанозинмонофосфата – второго мессенджера, запускающего через каскад биохимических реакций сердечно-сосудистые и почечные эффекты НУП. CNP синтезируется в основном в эндотелиальных клетках и моноцитах и связывается с NPR-B. CNP также экспрессируется и проявляет локальные эффекты в центральной нервной системе и костной ткани. ANP и BNP функционируют как циркулирующие гормоны в организме и паракринные факторы в миокарде. Известен также рецептор NPR-C (неприлизин), который является не гуанилатциклазой, а клиренс-рецептором. Этот рецептор элиминирует ANP и BNP из циркуляции. ANP и BNP синтезируются в форме неактивных предшественников, в миокарде предсердий, желудочков и почках. В процессе поэтапного протеолиза оба предшественника НУП разделяются на аминотерминальные (NT-) неактивные остатки и карбокситерминальные (CT-) активные гормоны – ANP и BNP, которые высвобождаются в циркуляцию или действуют локально. Секреция ANP регулируется преимущественно гранулярными зонами миокарда, тогда как синтез BNP регулируется экспрессией его гена – NPPV. При этом секреция мозгового НУП через механизм генной экспрессии реализуется очень быстро в ответ на ишемию миокарда, тахикардию, аритмию, перегрузку объемом и/или давлением. Кроме того, синтез и высвобождение НУП могут быть ответной реакцией миокарда на действие ангиотензина, альдостерона, эндотелина, катехоламинов и глюкокортикостероидов [47].

НУП играют ключевую роль при СН, противодействуя гиперактивации симпатической нервной системы (СНС), ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и системы аргинина-вазопрессина (СABП). ANP и BNP при дисфункции миокарда действуют через рецептор NPR-A, оказывая натрийуретическое, диуретическое, гемоцентрирующее и вазодилатирующее действие, а также подавляя гипертрофию и фиброз миокарда. На ранних стадиях СН НУП играют позитивную роль в поддержании гомеостаза. Однако с прогрессирующим течением СН и формированием структурно-функционального ремоделирования миокарда НУП теряют свою эффективность по ряду причин: снижение секреции, удаление из кровотока или ферментативное разрушение через NPR-C/неприлизин, сенсбилизация NPR-A или ингибирование нисходящих сигнальных путей, блокирование ферментативного расщепления неактивного

proBNP в BNP, секретируемого миокардом, подавление агрессивными эффектами нейрогормональных систем (РААС и СНС, САВП). Поэтому повышенные уровни BNP (и NT-proBNP) в плазме при СН являются биомаркерами тяжести заболевания и предикторами прогноза. Важно отметить, что аминотерминальный фрагмент предшественника BNP – NT-proBNP – является более стабильной молекулой с периодом полураспада – 120 мин, в отличие от его активного гормона, действующего лишь на протяжении 20 мин. В соответствии с клиническими рекомендациями, пороговые концентрации для BNP составляют 35 мг/мл, для NT-proBNP – 125 пг/мл; превышение этих величин указывает на наличие у пациента хронической СН и является важным компонентом дальнейшего диагностического поиска. Мозговой НУП является также важным инструментом мониторинга проводимой терапии при хронической СН. В международной литературе представлены данные ряда специально спланированных клинических исследований, посвященных «биомаркер-ведомой терапии» с использованием целевых уровней BNP и NT-proBNP в качестве терапевтических мишеней, на фоне применения как новых (глифлозины, сакубитрил/валсартан), так и классических (ингибиторы АПФ, сартаны, β -блокаторы) лекарственных средств у лиц с хронической СН [32, 48].

За последние годы все более активно применяется оценка NT-proBNP у больных ИБС. Этот биомаркер представляется мощным предиктором ремоделирования ЛЖ, СН и кардиальной смерти у лиц с ОКС, при этом рекомендуется к оценке в максимально ранние сроки при поступлении в стационар [32, 47, 48].

Копептин (также известный как карбокситерминальный провазопрессин, молекулярная масса – 4 кДа) – богатый лейцином гликопептид, состоящий из 39 аминокислот, был впервые обнаружен голландским ученым в Университете Утрехта D. Holwerda в 1981 г. в задней доле гипофиза свиней. Этот белок высвобождается в эквивалентных количествах с вазопрессинном, когда белок-предшественник вазопрессина провазопрессин ферментативно расщепляется на вазопрессин, нейрофизин II и копептин. Соответственно, циркулирующие уровни копептина напрямую отражают циркулирующие уровни вазопрессина. Аргинин-вазопрессин (также известный как антидиуретический гормон) – это гормон из 9 аминокислот, синтезируемый в гипоталамусе и секретируемый задней долей гипофиза в ответ на гемодинамические и осмотические стимулы. Благодаря взаимодействию с различными тканеспецифическими рецепторами вазопрессин способствует осморегулирующему и сердечно-сосудистому гомеостазу. Точное измерение уровня вазопрессина является сложной задачей, поскольку более 90% вазопрессина связано с тромбоцитами: он быстро выводится из кровообращения с периодом полураспада около 20 мин, он нестабилен в хранящихся образцах крови, его небольшой размер создает технические трудности для лабораторного измерения. По сравнению с вазопрессинном, копептин более стабилен как в кровотоке, так и в хранящихся образцах крови. В настоящее время уже существуют высокочувствительные тест-системы для его обнаружения в сыворотке [49].

Копептин стремительно высвобождается в системный кровоток у пациентов в течение 4 ч от начала ОКС, в то время как тропонины еще демонстрируют референсные значения. Установлено, что, копептин может использоваться в качестве экспресс-теста для исключения ИМ, однако только в сочетании со стандартными тропонинами или вч-ТнТ. При этом уровни копептина не повышаются у пациентов с СН, а высокие уровни копептина (> 10 пмоль/л или > 2 нг/мл) достоверно ассоциированы с высоким риском неблагоприятных исходов после перенесенного ИМ. Копептин – неспецифический прогностический маркер, на уровни которого также могут влиять инфекции нижних дыхательных путей и ренальная дисфункция. В дополнение к своей ранней диагностической ценности копептин является независимым предиктором смертности у больных хронической СН со сниженной фракцией выброса ЛЖ (предпочтительно вместе с НУП), а также у лиц с ишемическим инсультом. Требуется дополнительное уточнение возможности использования копептина в качестве лабораторного индикатора эффективности терапии, направленной на подавление САВП [39, 49].

Биомаркеры фиброза миокарда. Фиброз миокарда является патоморфологическим исходом ИМ и пусковым фактором ремоделирования внеклеточного матрикса миокарда, а затем и глобального ремоделирования ЛЖ. Этот комплексный процесс регулируется высокой пролиферативной активностью фибробластов, клеточными и гуморальными факторами воспаления, и характеризуется синтезом и накоплением коллагена I и III типов. В зоне некроза миокарда развивается очаговый фиброз, при котором происходит замещение погибших кардиомиоцитов формирующимся рубцом. В диагностике и оценке прогноза у больных ИМ и СН оценка сывороточных уровней биомаркеров фиброза миокарда занимает центральное место [50].

Галектин-3 – циркулирующий лектин, связывающий β -галактозидазу (молекулярная масса – 35 кДа). При повреждении миокарда этот белок принимает участие в его заживлении. Под действием цитокинов галектин-3 секретируется активированными макрофагами и играет основную роль в превращении фибробластов в миофибробласты. Как галектин-3, так и ангиотензин II модулируют синтез коллагена типа I и III и, в конечном счете, образование фибротического рубца. Галектин-3 имеет низкий базовый уровень секреции в здоровом миокарде, но во время ИМ экспрессия его гена быстро возрастает. Генетическая делеция галектина-3 проявляется увеличением размера ИМ и низкими темпами накопления коллагена и инфильтрации макрофагов в участках ИМ. В острой фазе ИМ уровни этого белка увеличиваются через 24 ч, достигая пикового значения через 14 дней. Галектин-3 играет важную роль в восстановлении миокарда на ранних стадиях ИМ и в ходе ремоделирования ЛЖ в постинфарктном периоде. Показана прямая связь повышенных уровней (> 18 нг/мл) галектина-3 через 4 месяца с размером ИМ по данным магнитно-резонансной томографии сердца. В ряде исследований показана ценность измерения галектина-3 у пациентов с острым ИМ в прогнозировании госпитальной летальности. Установлено, что высокие концентрации галекти-

на-3 (> 9 нг/мл) прямо ассоциированы с риском смерти от всех причин у пациентов после ИМ в среднесрочном периоде наблюдения. Высокие уровни биомаркера в клиническом исследовании PROVE-IT TIMI 22 были связаны с высоким риском развития СН после ОКС. В исследовании СОАСН у больных хронической СН более высокие уровни галектина-3 были прямо ассоциированы с риском кардиальной смерти или повторной госпитализации в течение 18 месяцев и обратно – с показателями фракции выброса ЛЖ [51].

Непропорциональное накопление компонентов внеклеточного матрикса миокарда в постинфарктном периоде приводит к чрезмерной жесткости миокарда с нарушением его релаксирующих свойств и диастолической дисфункции, в то время как избыточное расщепление внеклеточного матрикса характеризуется разобщением и скольжением мышечных волокон, формированием аневризм миокарда ЛЖ, его дилатации и систолической дисфункции. Ключевым регулирующим механизмом перечисленных процессов является система ММП и их тканевых ингибиторов (ТИМП) [52].

ММП-9 (желатиназа В) представляет собой фермент, который в основном разрушает коллаген и эластин IV типа. ММП-9 секретируется различными типами клеток, такими как нейтрофилы, макрофаги, эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки. Взаимодействие с ТИМП 1–4-го типа определяет функцию ММП-9 путем их связывания в молярной эквивалентности. Неактивная, латентная проформа ММП-9 может быть активирована реактивными формами кислорода, трипсином, химо трипсином, бактериальными протеазами или химическими агентами *in vitro*. Известно значительное повышение плазменных концентраций ММП-9 у пациентов с ОКС. В серии экспериментальных работ по селективному ингибированию ММП-9 у мышей с ИМ наблюдалась низкая выраженность дилатации и систолической дисфункции ЛЖ. Повышенные сывороточные уровни ММП-9 прямо связаны с разрывом АСБ у лиц с НС, по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией. В недавно опубликованной (2023 г.) отечественной работе И. Н. Заковряшиной и соавт. показано, что уровни ММП-9 у больных острым ИМ с подъемом ST составили 339 [139; 349] нг/мл, что оказалось в 14 раз выше таковых у здоровых лиц – 24 [20; 29] нг/мл. В исследовании L. Lahdentausta и соавт. у больных ОКС определены средние величины ММП-9, равные 375 нг/мл. При этом указанные уровни биомаркера были отчетливо ниже значений больных ОКС с фатальными исходами (419 нг/мл) и отчетливо выше, чем у лиц группы контроля (150 нг/мл). В это же время, нет единых позиций по прогностической роли ММП-9 в постинфарктном периоде. Так, в одном исследовании пациенты с ИМ с подъемом сегмента ST показали более высокие сывороточные значения ММП-9 и ММП-9/ТИМП-1 по сравнению с лицами без ИБС, но они не имели прогностической ценности при 2-летнем наблюдении. В другом исследовании с более длительным наблюдением (4 г.) повышенные уровни ММП-9 при ОКС были ассоциированы с неблагоприятными событиями [53, 54].

Биомаркеры кишечной микробиоты. Микробиом кишечника (МК) человека считается отдельным

органом, который активно взаимодействует с другими системами организма и играет важную роль в иммунологических, нейронных, метаболических и эндокринных процессах. Этот биологический феномен не обладает свойствами наследования, имеет исключительно приобретенный характер, его состав формируется и меняется на протяжении всей жизни организма в зависимости от множества факторов, определяющих микробное разнообразие. На состав МК влияют следующие факторы и их комбинации: пол, генетика, клинический статус матери во время беременности и родов, способ кормления в раннем возрасте, пищевое поведение, прием антибиотиков, пре- и пробиотиков, злоупотребление никотина и алкоголя, образ жизни, социально-экономические условия, домашние животные, среда обитания, климат и др. [55, 56].

МК может напрямую регулировать воспалительный процесс, вызывая иммунные реакции, или может изменять функцию иммунных клеток, используя активные метаболиты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), триметиламин N-оксид (ТМАО) и индолилуксусную кислоту (IAA) [57].

На протяжении последнего десятилетия растет интерес к роли МК в формировании атеросклероза. О. Koren и соавт. провели метагеномное секвенирование ДНК и выявили существенные изменения в разнообразии МК между когортами больных АССЗ и здоровыми лицами. Результаты этого исследования убедительно продемонстрировали связь МК с атеросклерозом. Анализ множественных геномных ассоциаций (GWAS) в метагеноме, проведенный на когорте из 218 пациентов с АССЗ и 187 здоровых контрольных лиц, также подтвердил эту связь. В частности, исследование показало, что у людей с атеросклерозом было значительно более высокое содержание в кишечнике *Enterobacteriaceae*, *Ruminococcus gnavus* и *Eggerthella lenta*. Введение пребиотиков и пробиотических штаммов, которые усиливают выработку SCFA и увеличивают разнообразие полезных бактерий, может быть потенциальным лечебным направлением в профилактике атеросклероза. Также установлена обратная связь между снижением содержания *Eubacterium* и ростом ММП-9 и E-селектином, аналогичные корреляции установлены между *Dehalobacterium* и адипоцитным БСЖК, между *Roseburia* и ММП-9. Определено, что накопление ТМАО в циркуляции прямо связано с увеличением риска АССЗ [57, 58].

За последние годы особенности МК активно изучаются у больных СН. Помимо корреляции с воспалением и повышенной проницаемостью кишечника, анализ с использованием флуоресцентной гибридизации *in situ* описал наличие избыточного роста бактерий в виде биопленки слизистой оболочки и повышенную адгезию бактерий в слизистой сигмовидной кишки у пациентов с СН. Увеличение бактериальной биопленки юкстаслизистой оболочки кишечника коррелировало с усиленным ответом иммуноглобулина А. У больных хронической СН со сниженной фракцией выброса ЛЖ наблюдается повышенное содержание патогенных бактерий, таких как *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* и *Yersinia*, а также дрожжей, включая *Candida*. Показано, что их активность прямо коррелирует с тяжестью СН [59, 60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение в клиническую практику лабораторных возможностей для оценки биомаркеров у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС и СН существенно оптимизировало подходы к персонализации диагностики и лечения. При этом важен не только поиск новых молекул, но и дальнейший научный анализ, направленный на определение и уточнение дополнительной ценности существующих био-

логических маркеров в сочетании с клиническими, инструментальными и генетическими маркерами для создания комплексных шкал и мультимаркерных панелей у обсуждаемой категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2001. Vol. 69, no. 3. P. 89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>.
2. Метельская В. А., Гуманова Н. Г. Валидные кардиоспецифические биохимические маркеры. Часть I // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020. Т. 19, № 4. С. 123–134.
3. Драпкина О. М., Концевая А. В. Новые возможности биомаркеров в стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний. Заключение Совета экспертов // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26, № 9. С. 129–134.
4. Libby P, King K. Biomarkers: A challenging conundrum in cardiovascular disease // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015. Vol. 35, no. 12. P. 2491–2495. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305233>.
5. Кухарчук В. В. Н. Н. Аничков (1885–1964) // *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2010. № 1. С. 58–60.
6. Моčník M., Marčun Varda N. Lipid biomarkers and atherosclerosis – Old and new in cardiovascular risk in childhood // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, no. 3. P. 2237. <https://doi.org/10.3390/ijms24032237>.
7. Афанасьева О. И., Покровский С. Н. Гиперлиппротеидемия(а) как опасное генетически обусловленное нарушение липидного обмена и фактор риска атеротромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний // *Российский кардиологический журнал*. 2019. № 5. С. 101–108.
8. Емельянчик В. С., Марилотцева О. В., Хомченков Р. В. и др. Липопротеин (а) в диагностике сердечно-сосудистого риска. Значения липопротеина (а) и аполипопротеина В во взрослой популяции г. Красноярск // *Российский кардиологический журнал*. 2023. Т. 28, № 7. С. 65–70.
9. Bittner V. A., Szarek M., Aylward P. E. et al. Effect of alirocumab on lipoprotein(a) and cardiovascular risk after acute coronary syndrome // *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 75, no. 2. P. 133–144. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.057>.
10. Roth C., Krychtiuk K. A., Gangl C. et al. Lipoprotein(a) plasma levels are not associated with survival after acute coronary syndromes: An observational cohort study // *PLoS ONE*. 2020. Vol. 15, no. 1. P. 0227054. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227054>.
11. Bao X., Liang Y., Chang H. et al. Targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): From bench to bedside // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024. Vol. 9. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01690-3>.
12. Schulz R., Schlüter K.-D., Laufs U. Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) // *Basic Research in Cardiology*. 2015. Vol. 110. <https://doi.org/10.1007/s00395-015-0463-z>.
13. Ugovšek S., Šebeštjen M. Non-lipid effects of PCSK9 monoclonal antibodies on vessel wall // *Journal of Clinical Medicine*. 2022. Vol. 11, no. 13. P. 3625. <https://doi.org/10.3390/jcm11133625>.
14. Raal F., Panz V., Immelman A. et al. Elevated PCSK9 Levels in untreated patients with heterozygous or homozygous familial hy-

REFERENCES

1. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2001;69(3):89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>.
2. Metelskaya V. A., Gumanova N. G. Valid cardiac biomarkers. Part I. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):123–134. (In Russ.).
3. Drapkina O. M., Kontsevaya A. V. New opportunities for biomarkers in cardiovascular risk stratification. Resolution of Advisory board. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):129–134. (In Russ.).
4. Libby P, King K. Biomarkers: A challenging conundrum in cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015;35(12):2491–2495. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305233>.
5. Kukharchuk V. V. N. N. Anichkov (1885–1964). *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2010;(1):58–60. (In Russ.)
6. Močník M., Marčun Varda N. Lipid biomarkers and atherosclerosis – Old and new in cardiovascular risk in childhood. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(3):2237. <https://doi.org/10.3390/ijms24032237>.
7. Afanasieva O. I., Pokrovsky S. N. Hyperlipoproteinemia(a) as a dangerous genetically determined violation of lipid metabolism and a risk factor for atherothrombosis and cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):101–108. (In Russ.).
8. Emelyanchik V. S., Marilovtseva O. V., Khomchenkov R. V. et al. Lipoprotein(a) in the diagnosis of cardiovascular risk. The values of lipoprotein (a) and apolipoprotein B in the adult population of Krasnoyarsk. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):65–70. (In Russ.).
9. Bittner V. A., Szarek M., Aylward P. E. et al. Effect of Alirocumab on lipoprotein(a) and cardiovascular risk after acute coronary syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(2):133–144. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.057>.
10. Roth C., Krychtiuk K. A., Gangl C. et al. Lipoprotein(a) plasma levels are not associated with survival after acute coronary syndromes: An observational cohort study. *PLoS ONE*. 2020;15(1):0227054. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227054>.
11. Bao X., Liang Y., Chang H. et al. Targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): From bench to bedside. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024;9. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01690-3>.
12. Schulz R., Schlüter K.-D., Laufs U. Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *Basic Research in Cardiology*. 2015;110. <https://doi.org/10.1007/s00395-015-0463-z>.
13. Ugovšek S., Šebeštjen M. Non-lipid effects of PCSK9 monoclonal antibodies on vessel wall. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(13):3625. <https://doi.org/10.3390/jcm11133625>.
14. Raal F., Panz V., Immelman A. et al. Elevated PCSK9 levels in untreated patients with heterozygous or homozygous familial hy-

- percholesterolemia and the response to high-dose statin therapy // *Journal of the American Heart Association*. 2013. Vol. 2, no. 2. <https://doi.org/10.1161/jaha.112.000028>.
15. Рагино Ю. И., Астракова К. С., Шахтшнейдер Е. В. и др. Уровни в крови пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK 9) при гипер- и гипоcholesterинемии // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2015. № 4. С. 15–19.
 16. Вуколова Ю. Ю., Губарева Е. Ю., Губарева И. В. и др. Значение пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 и маркеров воспаления в диагностике каротидного атеросклероза у мужчин с артериальной гипертензией // *Российский кардиологический журнал*. 2024. Т. 29, № 8. С. 49–58.
 17. Gencer B., Mach F. Lipid management in ACS: Should we go lower faster? // *Atherosclerosis*. 2018. Vol. 275. P. 368–375. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.871>.
 18. Чубыкина У. В., Тюринина А. В., Ежов М. В. Эра таргетной терапии гиперлипидемий // *Российский кардиологический журнал*. 2024. Т. 29, № 8. С. 142–152.
 19. Гимадеева А. Д., Галывич А. С., Галеева З. М. и др. Уровни пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа у пациентов с острым инфарктом миокарда // *Российский кардиологический журнал*. 2020. Т. 25, № 2. С. 42–44.
 20. Almontashiri N. A. M., Vilmundarson R. O., Ghasemzadeh N. et al. Plasma PCSK9 levels are elevated with acute myocardial infarction in two independent retrospective angiographic studies // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9, no. 9. P. e106294. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106294>.
 21. Cariou B., Guérin P., Le May C. et al. Circulating PCSK9 levels in acute coronary syndrome: Results from the PC-SCA-9 prospective study // *Diabetes & Metabolism Journal*. 2017. Vol. 43, no. 6. P. 529–535. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2017.07.009>.
 22. Bae K. H., Kim S. W., Choi Y. K. et al. Serum levels of PCSK9 are associated with coronary angiographic severity in patients with acute coronary syndrome // *Diabetes & Metabolism Journal*. 2018. Vol. 42, no. 3. P. 207–214. <https://doi.org/10.4093/dmj.2017.0081>.
 23. Braunwald E. Triglycerides: the past, the present, and the future // *European Heart Journal*. 2024. Vol. 45, no. 37. P. 3780–3781. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae515>.
 24. Демидова Т. Ю., Измайлова М. Я., Белова К. М. Роль триглицеридно-глюкозного индекса в определении сердечно-сосудистого и метаболического прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // *Медицинский совет*. 2023. № 9. С. 47–57.
 25. Simental-Mendía L. E., Rodríguez-Morán M., Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects // *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2008. Vol. 6, no. 4. P. 299–304. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0034>.
 26. Fiorentino T. V., Marini M. A., Succurro E. et al. Relationships of surrogate indexes of insulin resistance with insulin sensitivity assessed by euglycemic hyperinsulinemic clamp and subclinical vascular damage // *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2019. Vol. 7. P. e000911. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000911>.
 27. Liang S., Wang C., Zhang J. et al. Triglyceride-glucose index and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of risk, severity, and prognosis // *Cardiovascular Diabetology*. 2023. Vol. 22. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01906-4>.
 28. Centurión O. A. Serum biomarkers and source of inflammation in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions // *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2016. Vol. 17, no. 2. P. 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2016.01.005>.
 29. Мурашов И. С., Полонская Я. В., Каштанова Е. В. и др. Биохимические и иммуногистохимические особенности нестабильных атеросклеротических бляшек при атеросклерозе коронарных артерий // *Сибирский медицинский вестник*. 2018. № 4. С. 3–12.
 - percholesterolemia and the response to high-dose statin therapy. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(2). <https://doi.org/10.1161/jaha.112.000028>.
 15. Ragino Y.I., Astrakova K.S., Shakhshneider E.V. et al. Blood levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (pcsk9) in hyper- and hypocholesterolemia. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2015;(4):15–19. (In Russ.).
 16. Vukolova Yu. Yu., Gubareva E. Yu., Gubareva I. V. et al. Value of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and inflammatory markers in the diagnosis of carotid atherosclerosis in hypertensive men. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):49–58. (In Russ.).
 17. Gencer B., Mach F. Lipid management in ACS: Should we go lower faster? *Atherosclerosis*. 2018;275:368–375. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.871>.
 18. Chubykina U. V., Tyurina A. V., Ezhov M. V. The era of targeted therapy for hyperlipidemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):142–152. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6038>. (In Russ.).
 19. Gimadeeva A. D., Galyavich A. S., Galeeva Z. M. et al. Levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in patients with acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):42–44. (In Russ.).
 20. Almontashiri N. A. M., Vilmundarson R. O., Ghasemzadeh N. et al. Plasma PCSK9 Levels Are Elevated with Acute Myocardial Infarction in Two Independent Retrospective Angiographic Studies. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e106294. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106294>.
 21. Cariou B., Guérin P., Le May C. et al. Circulating PCSK9 levels in acute coronary syndrome: Results from the PC-SCA-9 prospective study. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2017;43(6):529–535. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2017.07.009>.
 22. Bae K. H., Kim S. W., Choi Y. K. et al. Serum levels of PCSK9 are associated with coronary angiographic severity in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2018;42(3):207–214. <https://doi.org/10.4093/dmj.2017.0081>.
 23. Braunwald E. Triglycerides: the past, the present, and the future. *European Heart Journal*. 2024;45(37):3780–3781. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae515>.
 24. Demidova T. Y., Izmaylova M. Y., Belova K. M. The role of triglyceride-glucose index in predicting cardiovascular and metabolic outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medical Council*. 2023;(9):47–57. (In Russ.).
 25. Simental-Mendía L. E., Rodríguez-Morán M., Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2008;6(4):299–304. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0034>.
 26. Fiorentino T. V., Marini M. A., Succurro E. et al. Relationships of surrogate indexes of insulin resistance with insulin sensitivity assessed by euglycemic hyperinsulinemic clamp and subclinical vascular damage. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2019;7:e000911. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000911>.
 27. Liang S., Wang C., Zhang J. et al. Triglyceride-glucose index and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of risk, severity, and prognosis. *Cardiovascular Diabetology*. 2023;22. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01906-4>.
 28. Centurión O. A. Serum biomarkers and source of inflammation in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2016;17(2):119–128. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2016.01.005>.
 29. Murashov I. S., Polonskaya Ya. V., Kashtanova E. V., et al. Biochemical and immunohistochemical features of unstable atherosclerotic plaques in atherosclerosis of coronary arteries. *Sibirskij Medicinskij Vestnik*. 2018;(4):3–12. (In Russ.)

30. Suzuki M., Saito M., Nagai T. et al. Systemic versus coronary levels of inflammation in acute coronary syndromes // *Angiology*. 2006. Vol. 57, no. 4. P. 459–463. <https://doi.org/10.1177/0003319706290742>.
31. Shetelig C., Limalanathan S., Hoffmann P. et al. Association of IL-8 with infarct size and clinical outcomes in patients with STEMI // *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. Vol. 72, no. 2. P. 187–198. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.053>.
32. Воробьев А. С., Коваленко Л. В., Николаев К. Ю. и др. Роль миокардиального стресса и воспалительного ответа в формировании постинфарктного ремоделирования миокарда // *Вестник СурГУ. Медицина*. 2020. № 1. С. 66–74.
33. Silvain J., Kerneis M., Zeitouni M. et al. Interleukin-1 β and risk of premature death in patients with myocardial infarction // *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 76, no. 15. P. 1763–1773. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.026>.
34. Ridker P. M., Silvertown J. D. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis // *Journal of Periodontology*. 2008. Vol. 79, no. 85. P. 1544–1551. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.080249>.
35. Karadeniz M., Duran M., Akyel A. et al. High sensitive CRP level is associated with intermediate and high syntax score in patients with acute coronary syndrome // *International Heart Journal*. 2015. Vol. 56, no. 4. P. 377–380. <https://doi.org/10.1536/ihj.14-299>.
36. Zamani P., Schwartz G. G., Olsson A. G. et al. Myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) study investigators. Inflammatory biomarkers, death, and recurrent nonfatal coronary events after an acute coronary syndrome in the MIRACL study // *Journal of the American Heart Association*. 2013. Vol. 2, no. 1. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.003103>.
37. Shrivastava A. K., Singh H. V., Raizada A. et al. Serial measurement of lipid profile and inflammatory markers in patients with acute myocardial infarction // *EXCLI Journal*. 2015. Vol. 14. P. 517–526. <https://doi.org/10.17179/excli2014-671>.
38. Everett B. M. Residual inflammatory risk: A common and important risk factor for recurrent cardiovascular events // *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. Vol. 73, no. 19. P. 2410–2412. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.056>.
39. Гуманова Н. Г., Климушина М. В., Богданова Н. Л. и др. Валидные кардиоспецифические биохимические маркеры. Часть II // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020. Т. 19, № 5. С. 123–132.
40. Кокорин В. А., Гасанов М. З., Гордеев И. Г. и др. Качественное определение сердечного белка, связывающего жирные кислоты в ранней дифференциальной диагностике инфаркта миокарда: субанализ российского многоцентрового исследования исполтин // *Российский кардиологический журнал*. 2017. № 11. С. 62–67.
41. O'Donoghue M., de Lemos J. A., Morrow D. A. et al. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes // *Circulation*. 2006. Vol. 114, no. 6. P. 550–557. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.641936>.
42. Бернс С. А., Захарова В. А., Шмидт Е. А. и др. Прогностическая роль сердечной фракции белка, связывающего жирные кислоты, у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019. Т. 18, № 3. С. 30–34.
43. Ye X. D., He Y., Wang S. et al. Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) as a biomarker for acute myocardial injury and long-term post-ischemic prognosis // *Acta Pharmacologica Sinica*. 2018. Vol. 39. P. 1155–1163. <https://doi.org/10.1038/aps.2018.37>.
44. Pavel A. L., Kundnani N. R., Morariu S. I. et al. Importance of H-FABP in early diagnosis of acute myocardial infarction // *International Journal of General Medicine*. 2024. Vol. 17. P. 4335–4346. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S476736>.
30. Suzuki M., Saito M., Nagai T. et al. Systemic versus coronary levels of inflammation in acute coronary syndromes. *Angiology*. 2006;57(4):459–463. <https://doi.org/10.1177/0003319706290742>.
31. Shetelig C., Limalanathan S., Hoffmann P. et al. Association of IL-8 with infarct size and clinical outcomes in patients with STEMI. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(2):187–198. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.053>.
32. Vorobyov A. S., Kovalenko L. V., Nikolaev K. Yu. et al. The role of myocardial stress and inflammatory response in the formation of post-infarction myocardial remodeling. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2020;(1):66–74. (In Russ.).
33. Silvain J., Kerneis M., Zeitouni M. et al. Interleukin-1 β and risk of premature death in patients with myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(15):1763–1773. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.026>.
34. Ridker P. M., Silvertown J. D. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *Journal of Periodontology*. 2008;79(85):1544–1551. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.080249>.
35. Karadeniz M., Duran M., Akyel A. et al. High sensitive CRP level is associated with intermediate and high syntax score in patients with acute coronary syndrome. *International Heart Journal*. 2015;56(4):377–380. <https://doi.org/10.1536/ihj.14-299>.
36. Zamani P., Schwartz G. G., Olsson A. G. et al. Myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) study investigators. Inflammatory biomarkers, death, and recurrent nonfatal coronary events after an acute coronary syndrome in the MIRACL study. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(1). <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.003103>.
37. Shrivastava A. K., Singh H. V., Raizada A. et al. Serial measurement of lipid profile and inflammatory markers in patients with acute myocardial infarction. *EXCLI Journal*. 2015;14:517–526. <https://doi.org/10.17179/excli2014-671>.
38. Everett B. M. Residual inflammatory risk: A common and important risk factor for recurrent cardiovascular events. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(19):2410–2412. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.056>.
39. Gumanova N. G., Klimushina M. V., Bogdanova N. L. et al. Valid cardiac biochemical markers. Part II. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):123–132. (In Russ.).
40. Kokorin V. A., Gasanov M. Z., Gordееv I. G. et al. Qualitative test for the fatty acid binding cardiac protein in early diagnostics of myocardial infarction: Subanalysis of Russian multi-center study Ispolint. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(11):62–67. (In Russ.).
41. O'Donoghue M., de Lemos J. A., Morrow D. A. et al. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114(6):550–557. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.641936>.
42. Berns S. A., Zakharova V. A., Shmidt V. S. et al. Prognostic value of the cardiac fraction of fatty acid binding protein in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome with concomitant type 2 diabetes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(3):30–34. (In Russ.).
43. Ye X. D., He Y., Wang S. et al. Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) as a biomarker for acute myocardial injury and long-term post-ischemic prognosis. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2018;39:1155–1163. <https://doi.org/10.1038/aps.2018.37>.
44. Pavel A. L., Kundnani N. R., Morariu S. I. et al. Importance of H-FABP in early diagnosis of acute myocardial infarction. *International Journal of General Medicine*. 2024;17:4335–4346. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S476736>.
45. Aimo A., Januzzi Jr. J. L., Bayes-Genis A. et al. Clinical and prognostic significance of sST2 in heart failure: JACC review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(17):2193–2203. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1039>.

45. Aimo A., Januzzi Jr. J. L., Bayes-Genis A. et al. Clinical and prognostic significance of sST2 in heart failure: JACC review topic of the week // *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. Vol. 74, no. 17. P. 2193–2203. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1039>.
46. Bayés-Genis A., Núñez J., Lupón J. Soluble ST2 for prognosis and monitoring in heart failure: The new gold standard? // *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. Vol. 70, no. 19. P. 2389–2392. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.031>.
47. Tsutsui H., Albert N. M., Coats A. J. S. et al. Natriuretic peptides: role in the diagnosis and management of heart failure: A scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society // *European Journal of Heart Failure*. 2023. Vol. 25, no. 5. P. 616–631. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2848>.
48. Jering K. S., Claggett B. L., Pfeffer M. A. et al. Prognostic importance of NT-proBNP (N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide) following high-risk myocardial infarction in the PARADISE-MI trial // *Circulation: Heart Failure*. 2023. Vol. 16, no. 5. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010259>.
49. Mu D., Cheng J., Qiu L. et al. Copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker in cardiovascular diseases // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022. Vol. 9. 25 p. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.901990>.
50. Каретникова В. Н., Кашталап В. В., Косарева С. Н. и др. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы // *Терапевтический архив*. 2017. № 1. С. 88–93.
51. Li M., Yuan Y., Guo K. et al. Value of Galectin-3 in acute myocardial infarction // *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2020. Vol. 20. P. 333–342. <https://doi.org/10.1007/s40256-019-00387-9>.
52. Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Шевляков И. В. и др. Внеклеточный матрикс сердца и его изменения при фиброзе миокарда // *Кардиология*. 2020. Т. 60, № 6. С. 107–112.
53. Заковряшина И. Н., Хаишева Л. А., Шлык С. В. Динамика Матриксной металлопротеиназы 9-го типа у пациентов, перенесших ИМнST при 4-летнем проспективном наблюдении // *Профилактическая медицина*. 2023. Т. 26, № 8. С. 36–45.
54. Lahdentausta L., Leskelä J., Winkelmann A. et al. Serum MMP-9 diagnostics, prognostics, and activation in acute coronary syndrome and its recurrence // *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2018. Vol. 11. P. 210–220. <https://doi.org/10.1007/s12265-018-9789-x>.
55. Nemet I., Saha P. P., Gupta N. et al. A cardiovascular disease-linked gut microbial metabolite acts via adrenergic receptors // *Cell*. 2020. Vol. 180, no. 5. P. 862–877. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.016>.
56. Tang W. H. W., Li D. Y., Hazen S. L. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure // *Nature Reviews Cardiology*. 2019. Vol. 16. P. 137–154. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0108-7>.
57. Ilyas A., Wijayasinghe Y. S., Khan I. et al. Implications of trimethylamine N-oxide (TMAO) and Betaine in human health: Beyond being osmoprotective compounds // *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2022. Vol. 9. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.964624>.
58. Luqman A., Hassan A., Ullah M. et al. Role of the intestinal microbiome and its therapeutic intervention in cardiovascular disorder // *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1321395>.
59. Sandek A., Swidsinski A., Schroedl W. et al. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: A link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia // *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. Vol. 64, no. 11. P. 1092–1102. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1179>.
60. Pasini E., Aquilani R., Testa C. et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure // *JACC: Heart Failure*. 2016. Vol. 4, no. 3. P. 220–227. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.10.009>.
46. Bayés-Genis A., Núñez J., Lupón J. Soluble ST2 for prognosis and monitoring in heart failure: The new gold standard? *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(19):2389–2392. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.031>.
47. Tsutsui H., Albert N. M., Coats A. J. S. et al. Natriuretic peptides: role in the diagnosis and management of heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. *European Journal of Heart Failure*. 2023;25(5):616–631. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2848>.
48. Jering K. S., Claggett B. L., Pfeffer M. A. et al. Prognostic importance of NT-proBNP (N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide) following high-risk myocardial infarction in the PARADISE-MI trial. *Circulation: Heart Failure*. 2023;16(5). <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010259>.
49. Mu D., Cheng J., Qiu L. et al. Copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker in cardiovascular diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9. 25 p. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.901990>.
50. Karetnikova V. N., Kashtalap V. V., Kosareva S. N. et al. Myocardial fibrosis: Current aspects of the problem. *Therapeutic Archive*. 2017;(1):88–93. (In Russ.).
51. Li M., Yuan Y., Guo K. et al. Value of Galectin-3 in acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2020;20:333–342. <https://doi.org/10.1007/s40256-019-00387-9>.
52. Gritsenko O. V., Chumakova G. A., Shevlyakov I. V. et al. Extracellular matrix of the heart and its changes in myocardial fibrosis. *Kardiologija*. 2020;60(6):107–112. (In Russ.).
53. Zakovryashina I. N., Khaisheva L. A., Shlyk S. V. Dynamics of matrix metalloproteinase-9 in patients after STEMI for 4-year prospective observation. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(8):36–45. (In Russ.).
54. Lahdentausta L., Leskelä J., Winkelmann A. et al. Serum MMP-9 diagnostics, prognostics, and activation in acute coronary syndrome and its recurrence. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2018;11:210–220. <https://doi.org/10.1007/s12265-018-9789-x>.
55. Nemet I., Saha P. P., Gupta N. et al. A cardiovascular disease-linked gut microbial metabolite acts via adrenergic receptors. *Cell*. 2020;180(5):862–877. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.016>.
56. Tang W. H. W., Li D. Y., Hazen S. L. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2019;16:137–154. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0108-7>.
57. Ilyas A., Wijayasinghe Y. S., Khan I. et al. Implications of trimethylamine N-oxide (TMAO) and betaine in human health: Beyond being osmoprotective compounds. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2022;9. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.964624>.
58. Luqman A., Hassan A., Ullah M. et al. Role of the intestinal microbiome and its therapeutic intervention in cardiovascular disorder. *Frontiers in Immunology*. 2024;15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1321395>.
59. Sandek A., Swidsinski A., Schroedl W. et al. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: a link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(11):1092–1102. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1179>.
60. Pasini E., Aquilani R., Testa C. et al. Pathogenic Gut Flora in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2016;4(3):220–227. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.10.009>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

А. С. Воробьев – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель заведующего кафедрой кардиологии, ведущий научный сотрудник, врач-кардиолог;

<https://orcid.org/0000-0002-4279-7578>, a.s.vorobyov@gmail.com✉

Н. С. Кавушевская – кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник;

<https://orcid.org/0000-0002-9356-2349>, kavushevskaya_ns@surgu.ru

Л. В. Коваленко – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии и общей патологии, директор Медицинского института;

<https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>, kovalenko_lv@surgu.ru

И. Д. Астраханцева – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, заведующая организационно-методическим отделом, старший преподаватель;

<https://orcid.org/0000-0002-1468-9780>, astrakirina@yandex.ru

М. Ю. Донников – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник;

<https://orcid.org/0000-0003-0120-4163>, donnikov_m.yu@surgu.ru

И. А. Урванцева – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой кардиологии, главный врач;

<https://orcid.org/0000-0002-5545-9826>, priem@cardioc.ru

К. Ю. Николаев – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией неотложной терапии;

<https://orcid.org/0000-0003-4601-6203>, nikolaevky@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS

A. S. Vorobyov – Candidate of Sciences (Medicine), Docent, Deputy Head of Cardiology Department, Chief Researcher, Cardiologist;

<https://orcid.org/0000-0002-4279-7578>, a.s.vorobyov@gmail.com✉

N. S. Kavushevskaya – Candidate of Sciences (Biology), Docent, Chief Researcher;

<https://orcid.org/0000-0002-9356-2349>, kavushevskaya_ns@surgu.ru

L. V. Kovalenko – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Pathophysiology and General Pathology Department, Director of Medical Institute;

<https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>, kovalenko_lv@surgu.ru

I. D. Astrakhantseva – Candidate of Sciences (Medicine), Cardiologist, Head of Organization and Methodology Department, Senior Lecturer;

<https://orcid.org/0000-0002-1468-9780>, astrakirina@yandex.ru

M. Yu. Donnikov – Candidate of Sciences (Medicine), Chief Researcher;

<https://orcid.org/0000-0003-0120-4163>, donnikov_m.yu@surgu.ru

I. A. Urvantseva – Candidate of Sciences (Medicine), Head of Cardiology Department, Chief Medical Officer;

<https://orcid.org/0000-0002-5545-9826>, priem@cardioc.ru

K. Yu. Nikolaev – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Emergency Therapy Laboratory;

<https://orcid.org/0000-0003-4601-6203>, nikolaevky@yandex.ru