

БИОМАРКЕРЫ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ. ЧАСТЬ 1

А.М. Чаулин^{1, 2}, Д.В. Дупляков^{1, 2}

¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

² Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, Российская Федерация

Показатели заболеваемости и смертности от острого инфаркта миокарда (ОИМ) в последние годы стремительно растут, нанося значительный социально-экономический ущерб. Кардиоспецифические биомаркеры играют важную роль в диагностике и прогнозировании ОИМ. Цель обзора — обобщить информацию об основных существующих кардиальных биомаркерах и их диагностической и прогностической ценности для пациентов с ОИМ. Существующие на сегодняшний день сердечные биомаркеры ОИМ можно поделить на несколько групп: биомаркеры некроза и ишемии кардиомиоцитов, нейроэндокринные биомаркеры, воспалительные биомаркеры, а также ряд новых биомаркеров, диагностическая ценность которых пока малоизучена. В первой части обзора мы рассматриваем диагностическую и прогностическую ценность биомаркеров некроза и ишемии миокарда (таких как аспартатаминотрансфераза; креатинфосфокиназа и ее изоформа МВ; сердечные тропонины; миоглобин; ВВ-изоформа гликогенфосфорилазы; альбумин, модифицированный ишемией; сердечный белок, связывающий жирные кислоты) и нейроэндокринных биомаркеров ОИМ (натрийуретические пептиды, адреномедуллин, копептин, катестатин, компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы).

Ключевые слова: лабораторная диагностика, острый инфаркт миокарда, биомаркеры, сердечные тропонины, миоглобин, гликогенфосфорилаза-ВВ; альбумин, модифицированный ишемией; белок, связывающий жирные кислоты; натрийуретические пептиды, адреномедуллин, катестатин, копептин.

(Для цитирования: Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1. *Клиническая практика*. 2020;11(3):75–84. doi: 10.17816/clinpract34284)

ВВЕДЕНИЕ

Впервые концепция биомаркеров повреждения сердца при остром инфаркте миокарда (ОИМ) была описана более полувека назад А. Karmen и соавт. [1], которые в 1954 г. сообщили об увеличении аспартатаминотрансферазы у пациентов с ОИМ. В последующие годы креатинфосфокиназа (КФК), или креатинкиназа, и лактатдегидрогеназа были определены как более чувствительные и специфичные биомаркеры для диагностики ОИМ [2]. Однако вскоре стало понятно, что ни суммарные КФК и лактатдегидрогеназа, ни тем более аспартатаминотрансфераза не обладают специфичностью в отношении ишемического повреждения миокарда [3, 4]. Дальнейшее развитие методов белкового анализа позволило идентифицировать изоформы КФК-МВ и лактатдегидрогеназы-1, имеющие более высокую специфичность для кардиомиоцитов [5], но диагностическая значимость последних постепенно отошла на второй

план с открытием сердечных тропонинов (cardiac-specific troponin, сТn) [6–8].

Первые методы определения с-Тn несколько уступали по своей эффективности энзиму КФК-МВ, который до 2000 г. все еще оставался «золотым стандартом» диагностики ОИМ. В 2000 г. эксперты Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology, ESC) и Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology, ACC), основываясь на нескольких крупных клинических исследованиях, рекомендовали использовать сТnI и сТnT в качестве главных биомаркеров ОИМ из-за их чувствительности и практически абсолютной сердечной специфичности [9–11]. Вместе с тем, по данным нескольких исследований, сТnI и сТnT не обладают абсолютной кардиоспецифичностью [12, 13]. Так, Д. Русаков с соавт. [12] обнаружили экспрессию сТnT в средней оболочке полых и легочных вен, а G. Vodor с соавт. [13] сообщили об экспрессии сТnT как в здоровых

человеческих скелетных мышцах, так и в образцах мышц, пораженных полимиозитом и мышечной дистрофией Дюшенна.

На сегодняшний день известно немало сердечных индикаторов состояния, обладающих диагностической и прогностической ценностью при ОИМ, однако ни один из них не отвечает одновременно двум ключевым критериям идеального биомаркера ОИМ — абсолютной кардиоспецифичности и высокой чувствительности, подтверждающим незначительные повреждения миокарда, что позволяет поставить точный диагноз и приступить к адекватному лечению на ранних стадиях острого инфаркта. Условно все известные кардиомаркеры можно поделить на несколько групп (табл. 1).

ОСНОВНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

I. Биомаркеры некроза и ишемии кардиомиоцитов

Сердечные тропонины (сТnI, сТnT, сТnС)

Белки-тропонины важны для взаимодействия актина и миозина, и регуляции сократительной функции мышечных тканей в ответ на цитозольный

кальций и фосфорилирование тропонинов. Тропоновый комплекс расположен вместе с тропомиозином на актиновом филаменте. Специфичные для сердца изоформы сТnI и сТnT существуют в ткани миокарда, тогда как сТnС также экспрессируется в скелетных мышцах, что делает его непригодным для использования в качестве биомаркера ОИМ [14–16].

Для постановки диагноза инфаркта миокарда, в соответствии с третьим универсальным определением инфаркта миокарда, используется следующий лабораторный критерий: повышение более 99-го перцентиля (верхнего контрольного предела) и/или закономерная динамика снижения уровня сТn в сыворотке; в дополнение к этому, уровни сТn следует измерять с коэффициентом вариации $\leq 10\%$ [17, 18]. Развитие технологий и разработка высокочувствительных анализов (hs-сТn) улучшили идентификацию повреждения миокарда с возможностью обнаружения повышенных уровней тропонинов в течение первых часов от момента появления симптомов ишемии сердечной мышцы [18–21].

Хотя повышенные уровни сТn в сыворотке отражают повреждение миокарда, механистическая

BIOMARKERS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE. PART 1

A.M. Chaulin^{1,2}, D.V. Duplyakov^{1,2}

¹ Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russian Federation

² Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

The morbidity and mortality rates for acute myocardial infarction (AMI) have been growing rapidly in the recent years, causing a significant socio-economic damage. The cardiospecific biomarkers play an important role in the diagnosis and prediction of AMI. The purpose of this review is to summarize the information about the main existing cardiac biomarkers and their diagnostic and prognostic value for patients with AMI. The currently existing cardiac biomarkers of AMI may be divided into several groups: biomarkers of necrosis and ischemia of cardiomyocytes, neuroendocrine biomarkers, inflammatory biomarkers, as well as a number of new AMI biomarkers, the diagnostic value of which is still poorly understood in AMI. In the first part of the review, we discuss the diagnostic and prognostic value of the biomarkers of myocardial necrosis and ischemia (aspartate aminotransferase; creatine phosphokinase and its isoform MB; cardiac troponins; myoglobin; BB-isoform of glycogen phosphorylase; ischemia-modified albumin; cardiac protein binding fatty acids) and neuroendocrine biomarkers of AMI (natriuretic peptides; adrenomedulline; copeptin, catestatin; components of the renin-angiotensin-aldosterone system).

Keywords: laboratory diagnostics, acute myocardial infarction, AMI, biomarkers, cardiac troponins, myoglobin, ischemia-modified albumin, glycogen phosphorylase-BB, fatty acid binding protein, natriuretic peptides, adrenomedullin, catestatin, copeptin.

(For citation: Chaulin AM, Duplyakov DV. Biomarkers of Acute Myocardial Infarction: Diagnostic and Prognostic Value. Part 1. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(3):75–84. doi: 10.17816/clinpract34284)

Таблица 1

**Основные лабораторные биомаркеры острого инфаркта миокарда, обладающие
диагностической и прогностической ценностью**

Биомаркеры ОИМ	Лабораторные биомаркеры ОИМ	Принятые сокращения для биомаркеров ОИМ
I. Биомаркеры некроза и ишемии кардиомиоцитов	Аспартатаминотрансфераза Креатинфосфокиназа Креатинфосфокиназа МВ-изоформа Лактатдегидрогеназа-1 Сердечные тропонины Т и I Миоглобин Гликогенфосфорилаза ВВ-изоформа Альбумин, модифицированный ишемией Сердечный белок, связывающий жирные кислоты	АСТ / AST КФК / СРК КФК-МВ / СРК-МВ ЛДГ-1 / LDH-1 сТnI, сТnT Mb ГФ-ВВ / GPBB ИМА / IMA сБСЖК / hFABP
II. Нейроэндокринные биомаркеры	Натрийуретические пептиды Адреномедуллин Катестатин Копептин Компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (альдостерон, ренин, ангиотензин II)	BNP/NT-proBNP АДМ / ADM CST - РААС / RAAS
III. Воспалительные биомаркеры	С-реактивный белок Интерлейкин-6 Фактор некроза опухоли Миелопероксидаза Матриксные металлопротеиназы Растворимая форма лиганда CD40 Прокальцитонин Плацентарный фактор роста	СРБ / CRP ИЛ6 / IL6 ФНО / TNF МПО / MPO ММП / MMPs sCD40L ПКТ / PCT ПФР / PGF
IV. Другие новые кардиальные биомаркеры	МикроРибонуклеиновые кислоты Стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 Ростовой фактор дифференцировки 15 Галектин-3 Пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9	микроРНК / microRNA ST2 GDF-15 - PCSK9

Примечание. ОИМ — острый инфаркт миокарда.

основа этого наблюдения остается неясной. В дополнение к спонтанному ОИМ после острой коронарной окклюзии и разрыва атеросклеротических бляшек некроз сердечной мышцы может быть вторичным по отношению к ишемии, возникающей вследствие увеличения потребности в кислороде или снижения его доставки из-за коронарной эмболии, спазма коронарной артерии, аритмии, гипертонии, тяжелой анемии и дыхательных нарушений. Следовательно, уровни сТn могут повы-

шаться не только при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда, но также и при других некардиальных расстройствах (рис. 1) [11, 22–25]. Одним из важных факторов, способствующих росту концентрации сТn в крови, является скорость их элиминации, включая почечную фильтрацию. Действительно, уровни сТn повышаются у пациентов с почечной недостаточностью без симптомов острого коронарного синдрома, хотя они подвергаются повышенному риску сердечных нарушений.

Рис. 1. Основные причины (за исключением острого инфаркта миокарда) повышения сердечных тропонинов [11]

Некоронарогенные причины повышения сердечных тропонинов

Кардиальные причины

- Воспалительные заболевания сердца (миокардит, эндо-/перимеокардит)
- Кардиомиопатия (все типы)
- Синдром такоцубо
- Сердечная недостаточность
- Кардиотоксические соединения и препараты (химиотерапия, симпатомиметики, кокаин, метамфетамин и др.)
- Ятрогенные и хирургические манипуляции, повреждающие сердце

Системные состояния, повреждающие миокард

- Длительная и/или чрезмерная физическая нагрузка
- Психоэмоциональные стрессы
- Хроническая почечная недостаточность
- Системное воспаление (сепсис)
- Тромбоэмболия легочной артерии
- Неврологические заболевания (ишемический и геморрагический инсульты, субарахноидальное кровоизлияние)
- Гипотония и гипоксия (тяжелые дыхательные расстройства, анемии и др.)

Аналитические и преаналитические факторы

- Гетерофильные антитела
- Ревматоидный фактор
- Перекрестная реакция с тропонинами скелетных мышц
- Щелочная фосфатаза
- Гемолиз, липемия, фибриновые сгустки

В другом исследовании сообщалось, что у 50% пациентов с почечной недостаточностью и высоким уровнем сТп коронарные артерии не были стенозированы при коронарной ангиографии [26], при этом подразумевалось, что сТп хронически повышен у данной категории лиц.

Высокочувствительные методы определения способны регистрировать незначительные и обратимые повреждения миокарда, возникающие при некоторых физиологических, а также на начальных стадиях целого ряда патологических состояний [11, 24], что значительно расширяет возможности их использования. Кроме того, весьма интересными являются сведения о циркадных ритмах концентрации hs-сТпТ: утренние значения превосходят вечерние показатели [27, 28]. Исследователи связывают циркадные ритмы концентрации hs-сТпТ с таковыми нейроэндокринной системы и гемостаза. Так, более высокие утренние значения hs-сТпТ совпадают с повышенной утренней активностью симпатoadреналовой системы, включая надпочечники и свертывающую систему, которые, по всей видимости, способствуют высвобождению большего количества молекул сТп из кардиомиоцитов утром [27, 28]. Тем не менее сведения о циркадных ритмах концентрации hs-сТпТ и механизмах, лежащих в основе их формирования, пока ограничены, и требуются дальнейшие исследования для уточнения их влияния на диагностические алгоритмы ОИМ.

Высокий уровень сТп полезен для диагностических целей, а также является независимым прогностическим маркером, о чем свидетельствуют несколько клинических испытаний и метаанализ [29, 30]. Уровень сТп может служить основанием для принятия клинических решений с точки зрения того, следует ли принимать более агрессивный или консервативный курс лечения при остром коронарном синдроме, поскольку аномальные уровни сТп могут выявить подгруппы пациентов, получающих наибольшую пользу от ранней инвазивной терапии [31].

С развитием высокочувствительных методов определения сТп появилась также возможность неинвазивной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний [10, 32–34]. Так, P. Pervan и соавт. [32] в своем исследовании пришли к выводу, что в диагностике и мониторинге артериальной гипертензии можно использовать мочевые уровни hs-сТп. В других исследованиях сообщалось о возможности определения сТп в ротовой жидкости с целью определения степени тяжести ишемической болезни сердца [33] и диагностики ОИМ [34].

Миоглобин (Myoglobin, Mb)

Миоглобин представляет собой низкомолекулярный цитоплазматический гемовый белок, который является наиболее чувствительным общепринятым биомаркером ОИМ. Благодаря низкому

молекулярному весу миоглобин гораздо быстрее выходит из кардиомицитов и может быть обнаружен в крови через 1 ч после повреждения миокарда, достигает пика в течение 4–12 ч, а затем в течение суток возвращается к исходному уровню [35]. Тем не менее миоглобин обладает более низкой специфичностью в отношении некроза сердца, чем сТnI и сТnT, и уровни миоглобина могут повышаться при некардиальных расстройствах, таких как заболевания или травмы скелетных мышц, а также при хронических заболеваниях почек [36, 37].

Несмотря на отсутствие сердечной специфичности, сочетание миоглобина с сТnI или сТnT значительно улучшило способность идентифицировать лиц с повышенным риском смертности от ОИМ по сравнению с каждым из этих биомаркеров в отдельности [38, 39].

Миоглобин выводится в основном через почки, а почечная недостаточность считается предиктором неблагоприятного исхода, включая повышенный риск смертности, у пациентов с ОИМ [40]. Таким образом, предполагается, что миоглобин прогнозирует смертность путем выявления пациентов с почечной недостаточностью.

Гликогенфосфорилаза BB-изоформа (Glycogen phosphorylase BB isoenzyme, GPBB)

Гликогенфосфорилаза (GP) — внутриклеточный фермент, регулирующий метаболизм углеводов путем мобилизации гликогена. GP катализирует первую стадию гликогенолиза (расщепление гликогена), в результате которой от данного полисахарида отщепляется моносахарид глюкозо-1-фосфат. Существует три различных изофермента GP: GPMM (присутствует в скелетных мышцах), GPLL (в печени) и GPBB (в мозге и сердечной мышечной ткани) [41]. Во время ишемии миокарда энзим GPBB активируется и усиливает расщепление гликогена. GPBB высвобождается в кровоток через 2–4 ч после ишемического повреждения миокарда [42, 43]. Раннее высвобождение GPBB в кровь является обычным результатом сочетания усиленного гликогенолиза и повышенной проницаемости клеточных мембран, что типично для ишемии и некроза миокарда [41, 44]. В исследовании N. Singh и соавт. [44] обнаружили, что GPBB был наиболее чувствительным и специфическим биомаркером для выявления ОИМ по сравнению с миоглобином и КФК-MB в первые 3–4 ч от момента появления болей в груди. Тем самым GPBB может использоваться в качестве дополнительного биомаркера для ранней диагностики ОИМ.

Альбумин, модифицированный ишемией (Ischemia-modified albumin, IMA)

При острой ишемии N-конец альбумина изменяется (модифицируется), в результате чего снижается его связывающая способность: полученный белок называют альбумином, модифицированным ишемией [45].

Преимущество этого биомаркера по сравнению с сТn заключается в том, что положительные уровни IMA проявляются в течение нескольких минут после ишемии и остаются повышенными в течение нескольких часов, еще до развития некроза миокарда [46]. Следовательно, отрицательный результат IMA при первоначальной оценке состояния пациента свидетельствует о низком риске развития у него неблагоприятных событий, что обеспечивает значительную экономию затрат [47]. У пациентов с подозрением на острый коронарный синдром диагностическая точность при поступлении увеличивалась, когда IMA использовался в сочетании с данными сТnT и электрокардиографией [48]. Фактически IMA в сочетании с результатами сТnT является более чувствительным для прогнозирования неблагоприятных сердечных событий маркером, чем только сТnT, хотя специфичность и чувствительность у IMA слишком низки, чтобы быть полезными для принятия клинических решений при использовании его в качестве самостоятельного индикатора [49].

Белок, связывающий жирные кислоты сердечного типа (Heart-type fatty acid binding protein, hFABP)

Сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК), — небольшой цитоплазматический протеин, присутствующий в кардиомиоцитах, который по некоторым своим биохимическим характеристикам похож на миоглобин: благодаря своей низкой молекулярной массе и цитоплазматической локализации он так же быстро высвобождается и вовлекается в кровообращение после повреждения миокарда [50]. L. Agnello и соавт. [51] обнаружили, что ранняя диагностика ОИМ может быть основана на измерении уровня сБСЖК в крови. Тем не менее в клиническом исследовании hs-сТn превосходил сБСЖК по чувствительности. Кроме того, сБСЖК не является специфичным для миокарда показателем, поскольку экспрессируется в скелетных мышцах и почках [52]. Таким образом, диагностическая ценность сБСЖК остается спорной.

Прогностическая значимость сБСЖК у пациентов с подозрением на острый коронарный синдром была изучена в нескольких исследованиях [53–55]. Высокий уровень сБСЖК в течение 1 года наблюдения был лучшим предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий среди маркеров некроза (сБСЖК, сTnI и КФК-МВ) у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST [53]. Последовательные (серийные) измерения сБСЖК во время поступления и выписки предоставили ценную информацию о неблагоприятных сердечных событиях у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: так, у пациентов с постоянно повышенным уровнем сБСЖК была самая высокая частота неблагоприятных сердечных событий, включая внезапную сердечную смерть и повторные госпитализации [54]. Однако сБСЖК не был принят в качестве стандартного биомаркера острого коронарного синдрома из-за того, что сильно уступает по специфичности сTn [55].

II. Нейроэндокринные биомаркеры острого инфаркта миокарда **Натрийуретические пептиды** **(BNP / NT-proBNP)**

Мозговой натрийуретический пептид, или натрийуретический пептид В-типа (Natriuretic peptide type B, BNP), — это гормон, секретируемый кардиомиоцитами в желудочках сердца в ответ на сердечный стресс и желудочковую дисфункцию. После его синтеза предшественник proBNP расщепляется на активный гормон BNP, выполняющий ряд функций в организме человека, и неактивный фрагмент NT-proBNP (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide). Функции BNP включают вазодилатацию, экскрецию натрия и воды (натрийурез) и ингибирование системы ренин-ангиотензин-альдостерон [56].

Уровни сердечных натрийуретических пептидов, особенно BNP и NT-proBNP, повышаются после острого коронарного синдрома [57]. Установлено также, что повышенные уровни BNP у пациентов с ОИМ связаны размером зоны некроза [58]. Хотя уровни BNP/NT-proBNP повышены у пациентов с острым коронарным синдромом, их нельзя использовать в качестве диагностических маркеров, поскольку они также повышаются при других состояниях, которые имеют схожие с ОИМ симптомы, в частности при сердечной недостаточности и эмболии легочной артерии. Из-за частичного клиренса (удаления) BNP и NT-proBNP путем почечной

экскреции у пациентов с почечной недостаточностью также наблюдаются высокие уровни BNP и NT-proBNP [59].

Несколько исследований продемонстрировали высокую прогностическую ценность BNP и NT-proBNP у пациентов с ОИМ. NT-proBNP в плазме, измеренный через 2–4 сут от развития ОИМ, независимо предсказывал функцию левого желудочка и однолетнюю выживаемость пациентов [60]. Повышенный уровень BNP при первоначальном поступлении пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST был связан с нарушением реперфузии после фибринолиза и более высокой 30-дневной летальностью. После корректировки на сTnI BNP оставался независимо связанным со смертностью пациентов, а вероятность развития сердечной недостаточности и риск смерти пациентов увеличивались при более высоких исходных концентрациях BNP [61].

Имеются сообщения, что BNP и NT-proBNP лучше предсказывают сердечно-сосудистые события, чем оценка риска по шкалам TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) или GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events). Прогностическая ценность NT-proBNP была независимой, а комбинация NT-proBNP и шкалы TIMI или GRACE не позволила значительно улучшить прогнозирование риска смерти в краткосрочной перспективе [62, 63].

BNP и NT-proBNP являются отличными прогностическими биомаркерами неблагоприятных событий после ОИМ, однако нет пока единого мнения о том, могут ли они так же надежно использоваться для выбора тактики раннего лечения пациентов с целью улучшения прогноза выживаемости, как демонстрируют свою роль в диагностике и лечении сердечной недостаточности [61, 62].

Адреномедуллин (Adrenomedullin, ADM)

Адреномедуллин представляет собой регуляторный пептид (гормон), уровни которого повышены в сыворотке пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Он ослабляет развитие инфаркта во время острого повреждения миокарда и может потенциально влиять на патологический процесс как в острой фазе ОИМ, так и в результате ремоделирования [64, 65]. Повышенные уровни адреномедулина свидетельствуют о ремоделировании сердца и могут улучшить стратификацию риска у пациентов с сердечной недостаточностью и ОИМ [65, 66].

Катестатин (Catestatin, CST)

Катестатин — важный пептид, регулирующий функционирование сердечно-сосудистой системы. Катестатин является антагонистом катехоламинов (дофамина и норадреналина), проявляя антигипертензивные, антиапоптотические, кардиопротекторные и гипогликемические свойства [67]. По данным исследований [68, 69], у пациентов с ОИМ уровни катестатина выше, чем в контрольной группе. Концентрации катестатина положительно коррелируют с ремоделированием желудочков [68] и уровнями катехоламинов и, по мнению авторов, проявляют защитные свойства в постинфарктный период [69]. Катестатин на данный момент является сравнительно малоизученным биомаркером.

Копептин (Copeptin)

Копептин — небольшой гликопептид, состоящий из 39 аминокислот, — представляет собой С-концевой фрагмент препроадренокортикопептина, который секретируется в эквивалентном количестве с антидиуретическим гормоном (АДГ, вазопрессином) в кровоток после расщепления в нейрогипофизе. Тем самым копептин является суррогатным биомаркером АДГ, и его уровни в сыворотке крови отражают продукцию АДГ нейрогипофизом [70–72]. Образование и секреция АДГ и копептина аналогична образованию инсулина и С-пептида эндокриноцитами поджелудочной железы [73]. В кровотоке АДГ нестабилен и в основном связан с тромбоцитами, а копептин, напротив, является стабильным биомаркером, что делает его пригодным для диагностических целей [70–73]. В недавнем исследовании К. Kim с соавт. [74] показано, что мультимаркерная стратегия с использованием копептина и hs-cTnI не уступала серийным измерениям hs-cTnI при диагностике ОИМ. Как чувствительность, так и отрицательная прогностическая ценность мультимаркерной стратегии были равны 100%. Вместе с тем диагностическая эффективность одного копептина при ОИМ была ограничена. Специфичность и положительная прогностическая ценность мультимаркерной стратегии были ниже, чем при серийном измерении hs-cTnI [74]. По данным J. Jeong и соавт. [75], диагностическая эффективность копептина при ранней диагностике ОИМ выше, чем у cTnI. Комбинация копептина и cTnI также имеет лучшую диагностическую эффективность по сравнению с комбинацией КФК-МВ и cTnI при ранней диагностике ОИМ [75]. M. Budnik с соавт. [76] пришли к выводу, что соотношение копептин/

NT-proBNP может использоваться в дифференциальной диагностике ОИМ и синдрома такоцубо — патологического состояния, сходного по клинической симптоматике с ОИМ, которое практически всегда сопровождается ростом концентрации cTn в сыворотке крови. Тем самым исследование копептина у пациентов с подозрением на ОИМ имеет некоторые преимущества перед cTn. Необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения данных возможностей.

Компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (Renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) — гормональная система, которая регулирует кровяное давление и баланс жидкости в организме человека. Основными компонентами РААС, используемыми в качестве биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний, являются ренин, ангиотензин II, альдостерон [77]. РААС активируется после ОИМ, приводя к увеличению объема крови и вазоконстрикции. Альдостерон способствует широкому спектру вредных сердечно-сосудистых эффектов во время ОИМ, включая острую эндотелиальную дисфункцию, усиление окислительного стресса, некроз миоцитов сердца, а также усиление гипертрофии миокарда и фиброза [78, 79].

За исключением BNP, вышеупомянутые нейроэндокринные маркеры еще не используются в клинической практике для диагностики или прогноза. Тем не менее исследования показали, что лечение пациентов с ОИМ ингибиторами нейроэндокринной системы, в частности ингибиторами РААС, снижало заболеваемость и смертность. Так, например, показатели смертности и сердечной недостаточности у пациентов с острым коронарным синдромом снижались при введении ингибитора ангиотензинпревращающего фермента / блокатора рецепторов ангиотензина и ингибиторов альдостерона [79, 80]. Учитывая эти сведения, более высокие уровни данных соединений при ОИМ могут косвенно свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идеальный биомаркер ОИМ должен быть чувствительным и специфичным в ранний период развития заболевания и обладать высокой прогностической ценностью, которая могла бы помочь клиницистам выбрать наиболее оптимальную

тактику лечения. На сегодняшний день не существует идеального биомаркера ОИМ, который бы обладал одновременно всеми характеристиками. Пока наиболее ценными диагностическими и прогностическими маркерами ОИМ остаются сТпТ и сТпI, определяемые высоко- и умеренно чувствительными методами. Такие маркеры, как КФК-МВ, ГРВВ, миоглобин и сБСЖК, обладающие высокой чувствительностью, имеют низкую специфичность в диагностике ОИМ, а потому не могут использоваться в качестве основных биомаркеров. Альбумин, модифицированный ишемией, примечателен тем, что его уровни в крови повышаются в первые минуты ишемии, еще до развития некроза миокарда, однако также недостаточно специфичен для того, чтобы использоваться в качестве самостоятельного индикатора. Нейроэндокринные лабораторные показатели (натрийуретические пептиды, адренomedуллин, катестатин, копептин, компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) могут использоваться в качестве прогностических биомаркеров ОИМ. Кроме того, копептин практически не уступает сТп при ранней диагностике ОИМ. Комбинация копептина и сТп хорошо зарекомендовала себя для ранней диагностики ОИМ в современных исследованиях. В дополнении к этому, соотношение копептин / натрийуретические пептиды показало высокую эффективность для сложной дифференциальной диагностики двух близких патологических состояний — ОИМ и синдрома такоубо.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

А.М. Чаулин — получение и анализ литературных данных, написание статьи, редактирование статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание; Д.В. Дупляков — редактирование статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание. Авторы прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Karmen A, Wroblewski F, Ladue JS. Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest.* 1955;34(1):126–131. doi: 10.1172/JCI103055.
2. Wroblewski F, Ladue JS. Lactic dehydrogenase activity in blood. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1955;90(1):210–213. doi: 10.3181/00379727-90-21985.
3. Dolci A, Panteghini M. The exciting story of cardiac biomarkers: from retrospective detection to gold diagnostic standard for acute myocardial infarction and more. *Clin Chim Acta.* 2006;369(2):179–187. doi: 10.1016/j.cca.2006.02.042.
4. Ladenson JH. A personal history of markers of myocyte injury [myocardial infarction]. *Clin Chim Acta.* 2007;381(1):3–8. doi: 10.1016/j.cca.2007.02.039.
5. Nowakowski JF. Use of cardiac enzymes in the evaluation of acute chest pain. *Ann Emerg Med.* 1986;15(3):354–360. doi: 10.1016/s0196-0644(86)80584-4.
6. Troponin T and myocardial damage. *Lancet.* 1991;338(8758):23–24. doi: 10.1016/0140-6736(91)90011-D.
7. Mair P, Mair J, Koller J, et al. Cardiac troponin T in the diagnosis of heart contusion. *Lancet.* 1991;338(8768):693. doi: 10.1016/0140-6736(91)91266-w.
8. Katus HA, Rempis A, Looser S, et al. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol.* 1989;21(12):1349–1353. doi: 10.1016/0022-2828(89)90680-9.
9. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000;21(18):1502–1513. doi: 10.1053/euhj.2000.2305.
10. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Базюк Е.В., и др. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека // *Кардиология.* — 2019. — Т.59. — №11. — С. 66–75. [Chaulin AM, Karslyan LS, Grigoriyeva EV, et al. Clinical and diagnostic value of cardiac markers in human biological fluids. *Kardiologiya.* 2019;59(11):66–75. (In Russ).] doi: 10.18087/cardio.2019.11.n414.
11. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Дупляков Д.В. Некоронарогенные причины повышения тропонинов в клинической практике // *Клиническая практика.* — 2020. — Т.10. — №4. — С. 81–93. [Chaulin AM, Karslyan LS, Duplyakov DV. Non-coronogenic causes of increased cardiac troponins in clinical practice. *Journal of Clinical Practice.* 2020;10(4):81–93. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract16309.
12. Русаков Д.Ю., Вологодина Н.Н., Тулаева О.Н. Развитие исчерпанной сердечной мышечной ткани в стенках полых и легочных вен // *Журнал анатомии и гистопатологии.* — 2015. — Т.4. — №3. — С. 105. [Rusakov DYu, Vologdina NN, Tulayeva ON. The development of striated cardiac muscle tissue in the walls of the caval and pulmonary veins. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2015;4(3):105. (In Russ).]
13. Bodor GS, Survant L, Voss EM, et al. Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle. *Clin Chem.* 1997;43(3):476–484. doi: 10.1093/clinchem/43.3.476.
14. Sacks DB. Acute coronary ischemia: troponin I and T. *Vasc Med.* 1999;4(4):253–256. doi: 10.1177/1358836X9900400408.
15. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Основные аспекты биохимии, физиологии сердечных тропонинов // *Бюллетень науки и практики.* — 2020. — Т.6. — №5. — С. 105–112. [Chaulin AM, Grigoriyeva YuV. Main aspects of biochemistry, physiology of cardiac troponins. *Bulletin of Science and Practice.* 2020;6(5):105–112. (In Russ).] doi: 10.33619/2414-2948/54/13.
16. Дупляков Д.В., Чаулин А.М. Мутации сердечных тропонинов, ассоциированных с кардиомиопатиями // *Кардиология: новости, мнения, обучение.* — 2019. — Т.7. — №3. — С. 8–17. [Duplyakov DV, Chaulin AM. Mutations of heart troponins, associated with cardiomyopathies. *Cardiology: News, Opinions, Training.* 2019;7(3):8–17. (In Russ).] doi: 10.24411/2309-1908-2019-13001.
17. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem.* 2007;53(4):552–574. doi: 10.1373/clinchem.2006.084194.

18. Apple FS, Collinson PO; for the IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem*. 2012;58(1):54–61. doi: 10.1373/clinchem.2011.165795.
19. Chenevier-Gobeaux C, Bonnefoy-Cudraz É, Charpentier S, et al. High-sensitivity cardiac troponin assays: answers to frequently asked questions [published correction appears in Arch Cardiovasc Dis. 2015;108(5):331–332]. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108(2):132–149. doi: 10.1016/j.acvd.2014.11.001.
20. Conrad MJ, Jarolim P. Cardiac troponins and high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Lab Med*. 2014;34(1):59–73. doi: 10.1016/j.cll.2013.11.008.
21. Body R. Acute coronary syndromes diagnosis, version 2.0: Tomorrow's approach to diagnosing acute coronary syndromes? *Turk J Emerg Med*. 2018;18(3):94–99. doi: 10.1016/j.tjem.2018.05.005.
22. Manikkan AT. Elevated troponin i levels in diabetic ketoacidosis without obstructive coronary artery disease. *J Endocr Soc*. 2018;2(9):1020–1023. doi: 10.1210/js.2018-00152.
23. Stacy SR, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Role of troponin in patients with chronic kidney disease and suspected acute coronary syndrome: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;161(7):502–512. doi: 10.7326/M14-0746.
24. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., и др. Особенности метаболизма сердечных тропонинов (обзор литературы) // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. — 2019. — Т.8. — №4. — С. 103–115. [Chaulin AM, Karslyan LS, Grigorieva EV, et al. Metabolism of cardiac troponins (literature review). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(4):103–115. (In Russ).] doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115.
25. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: общие факторы, патофизиологические механизмы и клиническое значение // *Клиническая практика*. — 2020. — Т.11. — №1. — С. 112–121. [Chaulin AM, Grigoryeva YuV, Duplyakov DV. Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases: general factors, pathophysiological mechanisms and clinical significance. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(1):112–121. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract21218.
26. Gupta S, Alagona P Jr. Troponins: not always a myocardial infarction. *Am J Med*. 2008;121(9):e25–e29. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.03.026.
27. Klinkenberg LJ, van Dijk JW, Tan FE, et al. Circulating cardiac troponin T exhibits a diurnal rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1788–1795. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.040.
28. Klinkenberg LJ, Wildi K, van der Linden N, et al. diurnal rhythm of cardiac troponin: consequences for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 2016;62(12):1602–1611. doi: 10.1373/clinchem.2016.257485.
29. Mueller M, Vafaie M, Biener M, et al. Cardiac troponin T: from diagnosis of myocardial infarction to cardiovascular risk prediction. *Circ J*. 2013;77(7):1653–1661. doi: 10.1253/circj.CJ-13-0706.
30. Das B, Mishra TK, Trinath KM. Cardiac troponins: current status. *JICC*. 2017;7(1):1–5. doi: 10.1016/j.jicc.2016.12.006.
31. Tan NS, Goodman SG, Cantor WJ, et al. Efficacy of early invasive management after fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction in relation to initial troponin status. *Can J Cardiol*. 2016;32(10):1221.e11–1221.e18. doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.010.
32. Pervan P, Svagusa T, Prkacin I, et al. Urine high-sensitive troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae*. 2017;13(3):62–64. doi: 10.22514/SV133.062017.13.
33. Бунин В.А., Козлов К.Л., Линькова Н.С., Пальцева Е.М. Повышение концентрации тропонина-1 в слюне пациентов с ишемической болезнью сердца коррелирует со стадией развития заболевания // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. — 2017. — Т.6. — №4. — С. 13–14. [Bunin VA, Kozlov KL, Linkova NS, Paltseva EM. An increase in troponin-I concentration in the saliva of patients with coronary heart disease correlates with the stage of disease development. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(S4):13–14. (In Russ).]
34. Mirzaei-Dizgah I, Riahi E. Salivary troponin I as an indicator of myocardial infarction. *Indian J Med Res*. 2013;138(6):861–865.
35. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction by a newly developed rapid immunoturbidimetric assay for myoglobin. *Br Heart J*. 1992;68(5):462–468. doi: 10.1136/hrt.68.11.462
36. Rebalka IA, Hawke TJ. Potential biomarkers of skeletal muscle damage. *Biomark Med*. 2014;8(3):375–378. doi: 10.2217/bmm.13.163.
37. Zager RA. Marked protection against acute renal and hepatic injury after nitrated myoglobin + tin protoporphyrin administration. *Transl Res*. 2015;166(5):485–501. doi: 10.1016/j.trsl.2015.06.004.
38. Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, et al. Bedside multimer testing for risk stratification in chest pain units: The chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I (CHECKMATE) study. *Circulation*. 2001;103(14):1832–1837. doi: 10.1161/01.cir.103.14.1832.
39. McCord J, Nowak RM, Hudson MP, et al. The prognostic significance of serial myoglobin, troponin I, and creatine kinase-MB measurements in patients evaluated in the emergency department for acute coronary syndrome. *Ann Emerg Med*. 2003;42(3):343–350. doi: 10.1016/s0196-0644(03)00411-6.
40. Kontos MC, Garg R, Anderson FP, et al. Ability of myoglobin to predict mortality in patients admitted for exclusion of myocardial infarction. *Am J Emerg Med*. 2007;25(8):873–879. doi: 10.1016/j.ajem.2007.01.002.
41. Lippi G, Mattiuzzi C, Comelli I, Cervellini G. Glycogen phosphorylase isoenzyme BB in the diagnosis of acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2013;23(1):78–82. doi: 10.11613/bm.2013.010.
42. Rabitzsch G, Mair J, Lechleitner P, et al. Isoenzyme BB of glycogen phosphorylase b and myocardial infarction. *Lancet*. 1993;341(8851):1032–1033. doi: 10.1016/0140-6736(93)91129-a.
43. Rabitzsch G, Mair J, Lechleitner P, et al. Immunoenzymometric assay of human glycogen phosphorylase isoenzyme BB in diagnosis of ischemic myocardial injury. *Clin Chem*. 1995;41(7):966–978. doi: 10.1093/clinchem/41.7.966.
44. Singh N, Rathore V, Mahat RK, Rastogi P. Glycogen phosphorylase BB: a more sensitive and specific marker than other cardiac markers for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Indian J Clin Biochem*. 2018;33(3):356–360. doi: 10.1007/s12291-017-0685-y.
45. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J Emerg Med*. 2000;19(4):311–315. doi: 10.1016/s0736-4679(00)00255-9.
46. Wu AH. Cardiac markers. Pathology and laboratory medicine. 2nd ed. Totowa NJ: Humana; 2003. P. 259–277.
47. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, et al. Characterization of the Co(2+) and Ni(2+) binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. *Eur J Biochem*. 2001;268(1):42–47. doi: 10.1046/j.1432-1327.2001.01846.x.
48. Mehta MD, Marwah SA, Ghosh S, et al. A synergistic role of ischemia modified albumin and high-sensitivity troponin T in the early diagnosis of acute coronary syndrome. *J Family Med Prim Care*. 2015;4(4):570–575. doi: 10.4103/2249-4863.174295.
49. Manini AF, Ilgen J, Noble VE, et al. Derivation and validation of a sensitive IMA cutpoint to predict cardiac events in patients with chest pain. *Emerg Med J*. 2009;26(11):791–796. doi: 10.1136/emj.2008.068130.
50. Kim Y, Kim H, Kim SY, et al. Automated heart-type fatty acid-binding protein assay for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Clin Pathol*. 2010;134(1):157–162. doi: 10.1309/AJCP0F6AXRCJMQQG.
51. Agnello L, Bivona G, Novo G, et al. Heart-type fatty acid binding protein is a sensitive biomarker for early AMI detection in troponin negative patients: a pilot study. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017;77(6):428–432. doi: 10.1080/00365513.2017.1335880.
52. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, et al. Heart-type fatty acid-binding protein in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Heart*. 2013;99(10):708–714. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303325.
53. Эрлих А.Д., Катруха А.Г., Трифонов И.Р., и др. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ. Прогностическое значение определения сердечной формы белка, связывающие жирные кислоты. Результаты 12-месячного наблюдения // *Кардиология*. — 2005. — Т.45. — №5. — С. 13–21. [Erlikh AD, Katrukha AG, Trifonov IR, et al. Acute coronary syndrome without ST-segment elevation on ECG. The prognostic value of deter-

mining the cardiac form of the protein, fatty acid binding. The results of the 12-month follow-up. *Kardiologiya*. 2005;45(5):13–21 (In Russ).]

54. Jones JD, Chew PG, Dobson R, et al. The prognostic value of heart type fatty acid binding protein in patients with suspected acute Coronary Syndrome: a systematic review. *Curr Cardiol Rev*. 2017;13(3):189–198. doi: 10.2174/1573403X13666170116121451.

55. Ye XD, 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 Pharmacol Sin*. 2018;39(7):1155–1163. doi: 10.1038/aps.2018.37.

56. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 2003;107(22):2786–2792. doi: 10.1161/01.CIR.0000070953.76250.B9.

57. Staub D, Nusbaumer C, Zellweger MJ, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the detection of myocardial ischemia. *Am Heart J*. 2006;151(6):1223–1230. doi: 10.1016/j.ahj.2005.06.045.

58. Niu JM, Ma ZL, Xie C, Zhang ZQ. Association of plasma B-type natriuretic peptide concentration with myocardial infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Genet Mol Res*. 2014;13(3):6177–6183. doi: 10.4238/2014.February.21.6.

59. Park M, Vittinghoff E, Shlipak MG, et al. Associations of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with kidney function decline in persons without clinical heart failure in the Heart and Soul Study. *Am Heart J*. 2014;168(6):931–939.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2014.09.008.

60. Drewniak W, Szybka W, Bielecki D, et al. Prognostic significance of NT-proBNP Levels in patients over 65 presenting acute myocardial infarction treated invasively or conservatively. *Biomed Res Int*. 2015;2015:782026. doi: 10.1155/2015/782026.

61. Islam MN, Alam MF, Debnath RC, et al. Correlation between Troponin-I and B-Type natriuretic peptide level in acute myocardial infarction patients with heart failure. *Mymensingh Med J*. 2016;25(2):226–231.

62. Reesukumal K, Pratumvinit B. B-type natriuretic peptide not TIMI risk score predicts death after acute coronary syndrome. *Clin Lab*. 2012;58(9-10):1017–1022. doi: 10.7754/clin.lab.2012.111201.

63. Khan SQ, Quinn P, Davies JE, Ng LL. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is better than TIMI risk score at predicting death after acute myocardial infarction. *Heart*. 2008;94(1):40–43. doi: 10.1136/hrt.2006.108985.

64. Hamid SA, Baxter GF. Adrenomedullin: regulator of systemic and cardiac homeostasis in acute myocardial infarction. *Pharmacol Ther*. 2005;105(2):95–112. doi: 10.1016/j.pharmthera.2004.08.012.

65. Ishimitsu T, Ono H, Minami J, Matsuoka H. Pathophysiologic and therapeutic implications of adrenomedullin in cardiovascular disorders. *Pharmacol Ther*. 2006;111(3):909–927. doi: 10.1016/j.pharmthera.2006.02.004.

66. Yuyun MF, Narayan HK, Ng LL. Prognostic significance of adrenomedullin in patients with heart failure and with myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2015;115(7):986–991. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.027.

67. Чаулин А.М., Александров А.Г., Карсян Л.С., и др. Кате- статин — новый регулятор сердечно-сосудистой системы (обзор литературы) // *Бюллетень науки и практики*. — 2019. — Т.5. — №6. — С. 129–136. [Chaulin AM, Aleksandrov AG, Karslyan LS, et al. Catestatin – a new cardiovascular system regulator (literature re-

view). *Bulletin of Science and Practice*. 2019;5(6):129–136. (In Russ).] doi: 10.33619/2414-2948/43/17.

68. Meng L, Wang J, Ding WH, et al. Plasma catestatin level in patients with acute myocardial infarction and its correlation with ven- tricular remodelling. *Postgrad Med J*. 2013;89(1050):193–196. doi: 10.1136/postgradmedj-2012-131060.

69. Liu L, Ding W, Zhao F, et al. Plasma levels and potential roles of catestatin in patients with coronary heart disease. *Scand Cardio- vasc J*. 2013;47(4):217–224. doi: 10.3109/14017431.2013.794951.

70. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. As- say for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem*. 2006;52(1):112–119. doi: 10.1373/clinchem.2005.060038.

71. Kelly D, Squire IB, Khan SQ, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling, and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction. *J Card Fail*. 2008;14(9):739–745. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.07.231.

72. Reinstadler SJ, Klug G, Feistritzer HJ, et al. Copeptin test- ing in acute myocardial infarction: ready for routine use? *Dis Markers*. 2015;2015:614145. doi: 10.1155/2015/614145.

73. Nobian A, Mohamed A, Spyridopoulos I. The role of argin- ine vasopressin in myocardial infarction and reperfusion. *Kardiol Pol*. 2019;77(10):908–917. doi: 10.33963/KP.14986.

74. Kim KS, Suh GJ, Song SH, et al. Copeptin with high-sensitiv- ity troponin at presentation is not inferior to serial troponin measure- ments for ruling out acute myocardial infarction. *Clin Exp Emerg Med*. 2020;7(1):35–42. doi: 10.15441/ceem.19.013.

75. Jeong JH, Seo YH, Ahn JY, et al. Performance of co- peptin for early diagnosis of acute myocardial infarction in an emergency department setting. *Ann Lab Med*. 2020;40(1):7–14. doi: 10.3343/alm.2020.40.1.7.

76. Budnik M, Bialek S, Peller M, et al. Serum copeptin and copeptin/NT-proBNP ratio — new tools to differentiate takotsubo syndrome from acute myocardial infarction. *Folia Med Cracov*. 2020;60(1):5–14. doi: 10.24425/fmc.2020.133481.

77. Богданов А.Р., Залетова Т.С., Сенцова Т.Б., и др. Биомар- керы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как предик- торы сердечной недостаточности у пациентов с ожирением // *Сердечная недостаточность*. — 2014. — Т.84. — №3. — С. 160–166. [Bogdanov AR, Zaletova TS, Sentsova TB, et al. Biomarkers of the renin-angiotensin-aldosterone system as predictors of heart fail- ure in obese patients. *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2014;84(3):160–166. (In Russ).]

78. McAlpine HM, Morton JJ, Leckie B, et al. Neuroendocrine ac- tivation after acute myocardial infarction. *Br Heart J*. 1988;60(2):117–124. doi: 10.1136/hrt.60.2.117.

79. Liu J, Masoudi FA, Spertus JA, et al. Patterns of use of angi- otensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers among patients with acute myocardial infarction in China from 2001 to 2011: China PEACE-Retrospective AMI Study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(2):e001343. doi: 10.1161/JAHA.114.001343.

80. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM, et al.; EPHEBUS Investiga- tors. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Sur- vival Study (EPHEBUS). *Circulation*. 2008;118(16):1643–1650. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778811.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Чаулин Алексей Михайлович, аспирант, врач [Aleksey M. Chaulin, postgraduate/assistant of the department, MD]; **адрес:** 443001, Россия, Самара, ул. Арцыбушевская, д. 171 [address: 171, Artsibyeshevskaya street, 443001 Samara, Russia]; **e-mail:** alekseymichailovich22976@gmail.com, **SPIN-код:** 1107-0875, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>

Дупляков Дмитрий Викторович, д.м.н., профессор [Dmitry V. Duplyakov, MD, PhD, Professor]; **тел.:** +7 (846) 373-70-64, **e-mail:** duplyakov@yahoo.com, **SPIN-код:** 5665-9578, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6453-2976>