

УДК 616-084

## Маркёры ишемии миокарда: патофизиологическое обоснование клинического применения

Лямина Н.П., Карпова Э.С., Котельникова Е.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

*Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний с проявлениями ишемии диктует необходимость поиска методов, которые позволяют выявлять ишемию на ранних этапах ее развития, что дает возможность более эффективного лечения, корректирования состояния больных и предупреждения возможных осложнений. В современной клинической практике для диагностики ишемической болезни сердца применяется множество методов различных по своей достоверности и информативности. Одним из перспективных методов ранней диагностики ишемической болезни сердца является идентификация биохимических и молекулярных маркеров, которые чувствительны и специфичны для ишемического повреждения миокарда на ранних сроках в отсутствие некроза и повышения маркеров клеточного повреждения кардиомиоцитов. Использование биомаркеров ранней диагностики ишемии является перспективным подходом к решению комплексной задачи безопасного кардиомониторинга больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Благодаря определению достаточно простых, но вместе с этим высокочувствительных и специфичных маркеров ишемии миокарда и кардиопротекции можно значительно повысить эффективность оказания медицинской помощи.*

**Ключевые слова:** маркеры ишемии, ишемическое повреждение, кардиоспецифичность.

**Для цитирования:** Лямина Н.П., Карпова Э.С., Котельникова Е.В. Маркёры ишемии миокарда: патофизиологическое обоснование клинического применения. Патогенез. 2018; 16(1): 17–25

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.01.17-25

**Для корреспонденции:** Лямина Надежда Павловна, e-mail: lyana\_n@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 21.12.2017

## Markers of myocardial ischemia: pathophysiological substantiation of clinical application

Lyamina N.P., Karpova E.S., Kotelnikova E.V.

V.I.Razumovsky Saratov State Medical University, Bolshaya Kazachyja Str. 112, Saratov 410012, Russian Federation

*Prevalence of cardiovascular diseases with manifestations of ischemia dictates requirement for methods for early detection of ischemia, which provides more effective treatment, correction of patient's condition, and prevention of possible complications. In modern clinical practice, a variety of methods is used for detection of IHD, which differ in their reliability and informativeness. One of promising methods for early diagnosis of coronary heart disease is identification of biochemical and molecular markers that are sensitive and specific for early ischemic damage of the myocardium in the absence of necrosis and increased markers of cardiomyocyte injury. The use of biomarkers for early diagnosis of ischemia is a promising approach to solving the complex problem of safe cardiomonitring in patients with different cardiovascular diseases. By identifying rather simple but at the same time highly sensitive and specific markers for myocardial ischemia and cardioprotection, the efficiency of medical care can be significantly improved.*

**Key words:** markers of ischemia, ischemic injury, cardiac specificity

**For citation:** Lyamina N.P., Karpova E.S., Kotelnikova E.V. [Markers of myocardial ischemia: pathophysiological substantiation of clinical application]. Patogenez [Pathogenesis]. 2018; 16(1): 17–25 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.01.17-25

**For correspondence:** Lyamina Nadezda Pavlovna, e-mail: lyana\_n@mail.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

**Acknowledgments.**

**Received:** 21.12.2017

## **Актуальность информативных маркеров в оценке ранней ишемии миокарда**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают прочные лидирующие позиции в общей структуре смертности, формируя наряду с внешними причинами (травмы, отравления) основное бремя преждевременной смертности в России. Так, в 2015 году более половины всех смертей в России были от ССЗ [1]. Течение большинства ССЗ сопровождается обратимыми и необратимыми, остро развивающимися и хронически протекающими состояниями ишемии миокарда. Нарушение доставки кислорода и субстратов метаболизма провоцирует развитие ишемии миокарда, смену аэробного метаболизма на анаэробный, нарушение перфузии тканей, что, в свою очередь, приводит к энергетическому голоданию клеток, и к накоплению соединений, которые раздражают нервные окончания в миокарде (недоокисленные продукты, биологически активные вещества) [2]. Импульсы от нервных окончаний достигают сердечного сплетения, симпатических ганглиев, далее передаются в гипоталамус и к коре головного мозга. Формируются болевые ощущения, которые соответствуют клиническим проявлениям стенокардии. Эта серия взаимосвязанных патологических процессов получила название «ишемический каскад» [3]. Однако часто эпизоды транзиторной кратковременной ишемии трудно диагностировать, так как нередки случаи безболевой ишемии миокарда, когда пациент не замечает симптомов, когда не возникает классических приступов стенокардии или ее эквивалентов (одышка, аритмия, внезапно резко выраженная слабость, головокружение и др.), в том числе и при физической нагрузке [4]. Стертость клинической картины, или «немые» эпизоды ишемии, чаще всего связаны со сниженной чувствительностью интракардиальных нервных окончаний, вследствие диабетической нейропатии, токсического действия некоторых цитостатиков, перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Причинами могут быть нарушение чувствительности внутрисердечных нервных окончаний, когда поражаются симпатические нервные волокна, являющиеся основным путем передачи болевой импульсации [3, 5]. Ощущение ишемических коронарных болей зависит также от модуляции сигналов, инициируемых ишемией, во внутренних ганглиях сердца, ганглиях средостения. Местное воздействие на внутренние кардиальные нейроны ряда медиаторов ряда (брадикинин, ацетилхолин, субстанция Р, аденозин и др.), также изменяет активность внутренних нейронов сердца [3]. Кроме того, в нарушении формирования ноцицептивного потока играет роль уменьшение числа и чувствительности внутрисердечных рецепторов к аденозину, который выделяется при ишемии миокарда и является главным стимулятором болевых рецепторов [3, 6].

Таким образом, как показывают исследования, у довольно значительного числа больных страдающих ССЗ, клинические симптомы ишемии могут носить атипичный характер. Неинвазивные методики диагностики могут верифицировать ишемические симптомы, однако диагностика их может быть отсроченной по времени и иметь определенные трудности, а несвоевременная диагностика и длительная миокардиальная ишемия, как известно, приводит к необратимому повреждению и гибели кардиомиоцитов [7]. В тоже время, методы неинвазивной инструментальной диагностики позволяют с высокой степе-

ню достоверности подтвердить уже факт наличия кардиальной патологии, оценить последствия и предсказать возможные исходы заболевания. В связи с этим биохимические маркеры превосходят методы инструментального обследования в ранней превентивной диагностике ишемических изменений, когда еще можно избежать необратимого повреждения миокарда [7]. Ранняя и своевременная верификация ишемии является важной клинической задачей, она необходима для улучшения качества медицинской помощи больным и повышения эффективности терапии, в том числе на этапах восстановительного лечения. Определяя биохимические маркеры ишемии, появляется возможность верифицировать ишемическое повреждение миокарда в отсутствие развития некроза и повышения уровня маркеров необратимого повреждения кардиомиоцитов, что является важным для клиницистов. Поэтому, использование биохимических маркеров является перспективным подходом в решении данной задачи, что, в свою очередь, позволяет проведение безопасного кардиомониторинга больных с ССЗ, и особенно после перенесенного кардиохирургического вмешательства и на этапах кардиореабилитации.

В качестве ранних индикаторов ишемии у больных ССЗ могут быть использованы такие биомаркеры, как миоглобин, ИМА, НСЖК, БСЖК, N-про-МНП и белок HSP 70 [7], каждый из которых имеет свои преимущества и доказанные позиции в детекции ранней ишемии миокарда перед другими маркерами и позволяет своевременно выявлять пациентов с высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий еще до развития клинических симптомов [7].

## **Современное воззрение на предикцию ишемии миокарда биомаркерами**

Сегодня в кардиологической практике появилось большое количество новых перспективных биохимических маркеров, особый интерес и важность из которых представляют биохимические маркеры, которые доказали свою чувствительность и специфичность в оценке предикции острой ишемии. Это, несомненно, повышает выявляемость и раннюю диагностику острых коронарных событий, и дает возможность их использования в различных областях кардиологической практики. Идентификация биохимических маркеров, которые чувствительны и специфичны как для некроза, так и для ишемии может быть клинически ценным методом кардиомониторинга у больных с ССЗ.

Развитие ишемии миокарда сопровождается выходом из поврежденных кардиомиоцитов в кровь различных кардиоспецифических маркеров. Согласно своей локализации в кардиомиоците, кардиоспецифические маркеры подразделяются на цитозольные, цитозольные+структурные и структурные [8]. Местонахождение маркера в клетке оказывает существенное влияние на скорость его выхода из поврежденного кардиомиоцита. Цитозольные белки, к которым относится миоглобин, креатинфосфокиназа, белок связывающий жирные кислоты (БСЖК), рано выходят в кровоток, и при этом их появление зависит от реперфузии зоны повреждения. Для выхода в кровь структурных белков (тропонины ТnT и ТnI) требуется активации протеолитических ферментов, которые разрушают внутриклеточный сократительный аппарат клетки.

Это длительный процесс, и такие маркеры обнаруживаются гораздо позже цитозольных маркеров и остаются повышенными продолжительное время. Реперфузия зоны ишемии не оказывает значительного влияния на уровень содержания кардиоспецифических маркеров [8, 9].

Известный ранний маркер ишемии белок миоглобин легко диффундирует через мембраны поврежденных мышечных клеток, так как является низкомолекулярным протеином [10]. Концентрация миоглобина в сыворотке крови у пациентов, при острой ишемии повышается через 2 часа после возникновения симптомов [10]. Миоглобин в неизменном виде выводится с мочой и через 24 часа с момента начала заболевания исчезает из кровотока. Миоглобин является достаточно чувствительным, но недостаточно специфичным маркером, определение миоглобина в крови не может использоваться как единственный тест в диагностике ишемии миокарда. Необходимо динамическое определение миоглобина — не менее 2 раз за 2 часа. Диагностически значимым уровнем миоглобина считается увеличение его концентрации до 20 нг/мл/ч. Однако факт наличия в большом количестве миоглобина в скелетной мускулатуре и зависимость его концентрация в крови от функции почек ограничивают его применение для диагностики острого инфаркта миокарда (ОИМ) [11].

Неоценимым вкладом в развитие кардиологии была разработка и внедрение в клиническую практику тропониновых тестов, которые существенно улучшили диагностику, стратификацию риска, оценку ближайшего и отдаленного прогноза у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Определение компонентов тропонинового комплекса кардиомиоцитов — ТнТ и ТнI — отражает даже минимальное повреждение миокарда и обладает высокой диагностической ценностью для ОИМ: по многим данным чувствительность достигает 100% при определении через 12–14 часов от начала ангинозных болей, специфичность тоже высока: 85–100% [11]. По этой причине тестирование кардиальных тропонинов с 2000 года считается «золотым стандартом» среди биохимических методов диагностики ОИМ. Кроме того, их высокая специфичность и чувствительность во многом послужили поводом для пересмотра современной диагностики ОИМ [7].

При ишемическом повреждении миокарда тропонины поступают в периферический кровоток за счет двух механизмов. При обратимом ишемическом повреждении нарушается целостность мембраны кардиомиоцитов, что ведет к высвобождению тропонинов, содержащихся в цитозоле. Если повреждение становится необратимым, активация протеолитических ферментов и внутриклеточный ацидоз приводят к разрушению контрактильного аппарата с последующим высвобождением связанных тропонинов.

Повышение концентрации тропонинов в крови определяется через 4,5–5 часов после начала симптомов и диагностически значимые уровни тропонина ТнI и ТнТ достигаются через 12–24 часа. Процесс высвобождения ТнI имеет однофазный характер, а ТнТ — практически двухфазный, что обусловлено большим содержанием его цитоплазматической фракции [12]. На 7-й день от начала заболевания содержание тропонина ТнI возвращается в референтные пределы, диапазон диагностической значимости тропонина ТнТ сохраняется в системном кровотоке более длительно — до 14 дней. Однако, несмотря на высокую чувствительность и специфичность, тропонины оста-

ются только лучшим кардиоспецифическим маркером некроза миокарда, т.е. необратимой фазы повреждения кардиомиоцитов [13].

Существенный прогресс в детекции ишемии на ранних стадиях был достигнут благодаря разработке высокочувствительных тропониновых тестов (hs cTnI). Hs cTnI тесты способны выявлять очень низкие концентрации Тп в крови — 2–5 нг/л, hs-cTn — до 0,01 нг/л, что позволило выявлять более точно ишемию миокарда, диагностировать заболевание на ранней обратимой стадии, проводить своевременные и эффективные лечебные мероприятия, существенно снижая частоту сердечно-сосудистых осложнений и смертность больных [14]. Однако повышение чувствительности сопровождается снижением специфичности теста. Небольшое повышение hs cTnI более 99-го перцентиля было обнаружено не только при острой ишемии, но также при других патологиях: стабильной стенокардии, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек, сахарном диабете [15, 16, 17].

Отличить повышение hs cTnI, обусловленное ишемией, от неишемического можно лишь при серийной измерении уровня hs cTnI. При ишемическом повреждении для повышения hs cTnI характерно нарастание или снижение уровня маркера в динамике, такое изменение hs cTnI наблюдаются в течение нескольких часов при ОКС. При неишемическом увеличении маркера регистрируется устойчиво повышенный уровень hs cTnI. Кроме того, было обнаружено, что Тп выявляются в крови не только у больных с ишемическими состояниями, но также у части практически здоровых лиц [18]. В настоящее время известно несколько механизмов появления Тп в крови у здоровых лиц, основные из них: изменение интенсивности метаболических процессов в кардиомиоцитах в процессе обновления; высвобождение через неповрежденные клеточные мембраны мелких фрагментов, образующихся при протеолитическом разрушении Тп; повышение проницаемости сарколеммы кардиомиоцитов при транзиторной ишемии миокарда; ускоренный апоптоз кардиомиоцитов, микронекроз миоцитов в связи с ишемическим и воспалительным процессами [19, 20].

То есть, интерес к поиску биомаркеров, способных выявить ишемию в ранние и очень ранние сроки до развития ее клинических проявлений не теряет актуальности.

В связи с быстрой интеграцией кардиореабилитации в национальное здравоохранение важным для клинической практики является выделение биомаркеров для больных ишемической болезнью сердца (ИБС), участвующих в программах физической реабилитации, и специфичных именно для ишемии, которые точно выявляют ишемическое повреждение миокарда на ранних сроках в отсутствие некроза и повышения уровня сердечного тропонина.

Не менее перспективным биомаркером, способным предсказывать начало острых коронарных событий на доклинической стадии их развития, является ишемией модифицированный альбумин (ИМА). При развитии ишемии происходит деструкция N-терминального участка молекулы альбумина, который в норме является местом связывания для тяжелых металлов [21]. Вследствие ацидоза, гипоксии, свободнорадикального повреждения, дефекта энергозависимых мембран концентрация ИМА в крови повышается, при этом число мест для связывания кобальта уменьшается. Свободный кобальт может реаги-



ровать с хромогеном (дитиотреитол), полученный в результате этой реакции комплекс может быть измерен с помощью количественного хроматографического анализа. Таким образом, фактически определение содержания ИМА оценивается по степени снижения кобальт-связывающей способности (КСС) сыворотки крови [21]. Поэтому определение ИМА является чувствительным маркером ишемии миокарда. Согласно данным литературы концентрация ИМА повышается через 6—10 минут от момента развития ишемии, и возвращается к исходному уровню в период до 6 часов, причем происходит это до детектируемого повышения сердечного тропонина, КК-МВ или миоглобина [21]. Определение уровня ИМА через 6—12 часов после развития ишемии уже не информативно и предсказательное отрицательное значение ИМА теста снижается у больных, которые не прошли обследование непосредственно в этот временной интервал после ишемического эпизода [22].

Существует достаточно большое количество публикаций, в которых показано преимущество ИМА теста в представлении ценной прогностической информации о ишемических изменениях до развития некроза миокарда у тропонин-отрицательных пациентов [21]. Кроме того, высокая прогностическая ценность отрицательного результата ИМА делает его исключительно полезным для использования в комплексе с кардиальным Тн и инструментальными исследованиями для диагностики ОИМ при наличии коронарной симптоматики.

В исследование М. Sinha и соавт. 2004 года было включено 208 пациентов с диагнозом острый коронарный синдром [23]. Окончательный диагноз устанавливался на основании данных физикального осмотра, анамнеза, серийного измерения тропонина Т и медицинских записей. Чувствительность КСС альбумина в отношении ишемического генеза боли в груди составила 82%, специфичность — 46%, прогностическая ценность отрицательного результата — 59%, прогностическая ценность положительного результата — 72%. Чувствительность КСС альбумина была намного выше при комбинации с уровнем тропонина Т и данными электрокардиограммы, выявляя 95% пациентов с болью в груди ишемического генеза. Проведенный метаанализ показал, высокую чувствительность КСС альбумина в диагностике острого коронарного синдрома. Этот показатель имеет прогностическую ценность только для отрицательного результата в те сроки, когда тест на тропонин не информативен [23]. Таким образом, невысокая специфичность затрудняет его использование вне комплекса с традиционными биомаркерами. Анализ многочисленных исследований показал, что изменения КСС сыворотки крови связано не только с ишемической модификацией альбумина, так как альбумин относится к тем плазменным белкам, который легко подвергается модификации по различным причинам [24]. АВС тест, используемый для определения ИМА, является косвенным анализом КСС альбумина, но альбумин является не единственным сывороточным белком, способным связывать ионы двухвалентных металлов. Кроме того, есть ряд патологий, для которых свойственны качественные изменения белкового спектра сыворотки крови, что необходимо учитывать при интерпретации результатов анализа общей кобальт-связывающей способности сыворотки крови. Уровень ИМА может повышаться на терминальной стадии заболеваний почек, при инсульте, опухолях, ост-

рой инфекции, циррозе; не нарастает при аутоиммунных заболеваниях, гипоксии, травме, ишемии скелетных мышц. Таким образом, АСВ-тест считается перспективным диагностическим тестом в детекции ишемии, но вопрос о возможности его применения в клинической практике остается открытым для клиницистов [24, 25].

Широко обсуждаемым в настоящее время индикатором ранних ишемических изменений являются несвязанные свободные жирные кислоты (НСЖК). При ишемическом повреждении происходит нарушение метаболизма НСЖК, что ведет к возрастанию их концентрации как в кардиомиоците, так и в крови. Увеличение образования и окисления НСЖК в кардиомиоцитах при ишемии снижает эффективность работы сердца, приводит к нарушению синтеза АТФ, увеличению производства АФК, следствием чего является окислительный стресс и гибель кардиомиоцитов. В физиологических условиях уровень НСЖК в крови может повышаться и снижаться очень быстро, период полужизни НСЖК составляет 4—8 минут. Референтные значения концентрации НСЖК у взрослых 0,1—0,6 ммоль/л [26]. У пациентов с ССЗ и коронарными жалобами наблюдается отчетливое повышение уровня НСЖК. В ряде исследований было показано, что при ишемии концентрация НСЖК повышается независимо от наличия или отсутствия некроза миокарда, тестируемого по повышению концентрации тропонина I (сTnI) [27]. В клинических работах показано, что оценка уровня НСЖК — более чувствительный показатель степени ишемии, чем электрокардиографическое измерение, так как в половине случаев высокие уровни НСЖК не всегда сопровождаются ишемическими изменениями сегмента ST.

Таким образом, НСЖК являются чувствительным маркером дисфункции миокарда на ранних сроках, но при этом НСЖК характеризуются низкой кардиоспецифичностью. Уровень НСЖК в плазме в течение суток может изменяться, в частности, после каждого дневного приема пищи уровень НСЖК в плазме снижается, так как инсулин угнетает липолиз адипозных клеток, в результате которого и образуются НСЖК. В ночное время уровень НСЖК в плазме возрастает. Определение уровня НСЖК следует проводить строго натощак, что ограничивает его применение в клинической практике, в том числе и на этапах кардиореабилитации. Оценивая степень ишемии при физической реабилитации, измерение уровня НСЖК следует проводить до и после физических тренировок. Физические нагрузки усиливают липолиз жиров в жировой ткани. Вклад жиров в энергетику мышечной деятельности возрастает по мере увеличения продолжительности мышечных нагрузок малой и умеренной интенсивности. Уже с начала выполнения такой работы и до тех пор, пока ее интенсивность не достигнет уровня 60—70% минутного потребления кислорода и начала накопления молочной кислоты, скорость мобилизации и утилизации НСЖК повышается. При высокой интенсивности физических нагрузок скорость использования НСЖК мышцами падает, а скорость мобилизации ее продолжает оставаться высокой, в результате чего и концентрация НСЖК в плазме остается повышенной [7]. Многочисленные результаты недавних исследований четко указывают, что большинство пациентов, страдающих ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом второго типа (СД2), имеют повышенные уровни НСЖК. То есть, НСЖК не являясь кардиоспецифичным маркером, пока не могут

быть рекомендованы как единственный способ детекции ишемии, но могут быть использованы в совокупности с другими биомаркерами для ее идентификации [28].

Одним из новых и многообещающих биомаркеров ранней ишемии (до появления морфологических признаков некроза миокарда) является сердечный белок, связывающий жирные кислоты — кардио БСЖК. Белки, связывающие жирные кислоты, это класс малых цитоплазматических белков (приблизительно 12—16 кДа), которые присутствуют в различных типах клеток и играют важную роль во внутриклеточной утилизации жирных кислот [29]. При повреждении клеток белок, связывающий жирные кислоты (FABP), из-за своих небольших размеров, быстро выходит из поврежденных клеток, что приводит к возрастанию его концентрации в крови и моче. Существует как минимум 6 различных типов FABP, каждый из которых специфически экспрессируется в определенных типах тканей. Так, например, выделяют сердечную изоформу FABP (сБСЖК, h-FABP, FABP3), которая по своему аминокислотному составу отличается от других известных форм белка, и эти отличия делают возможным селективное определение h-FABP в крови больного с использованием иммунохимических методов [29].

Однако в процессе исследования локализации сердечной изоформы FABP, было обнаружено, что h-FABP существует не только в сердце. Различные количества h-FABP обнаружены в скелетных мышцах, печени, почках, надпочечниках, легких, кишечнике и мозге [30]. Поэтому его концентрация в сыворотке может быть повышена, например, при воспалительных заболеваниях кишечника и при ишемическом поражении кишечника, что очень сильно снижает ценность h-FABP как маркера ишемии миоцитов. Концентрация h-FABP в различных тканях очень сильно варьирует. Например, было показано, что соотношение концентрации h-FABP в сердечной и скелетной мышцах составляет примерно 20:1, единственная мышца, в которой относительно большее количество h-FABP — это диафрагма (примерно 25% от сердечного). В почке содержится в 10 раз меньше h-FABP, чем в сердце. В кишечнике, печени, легких содержание h-FABP очень незначительное [29].

Впервые предложение об использовании сердечного h-FABP в качестве маркера инфаркта миокарда (ИМ) было высказано Глатцом (Glatz) и его коллегами в 1988 году. Через некоторое время в литературе появились данные о том, что h-FABP можно использовать также и для диагностики нестабильной стенокардии [30].

Достоинства h-FABP как маркера ишемии заключаются, во-первых, в его кардиоспецифичности вследствие максимальной концентрации его в кардиомиоцитах (0,5 мг/г). Во-вторых, h-FABP, в отличие от других биомаркеров ишемии, имеет низкий молекулярный вес и уже на стадии циркуляторной гипоксии и последующей гипертонии миокарда, которая предшествует ишемическому цитолизу, быстро попадает в кровоток. У пациентов с ОКС можно определить диагностически значимое повышение уровня h-FABP уже через 2—3 ч после развития клинических симптомов заболевания.

Уровень FABP в сыворотке крови не меняется с возрастом и не зависит от времени суток. Кинетика повышения уровня h-FABP в крови позволяет детектировать увеличение его концентрации уже через 30 минут после появления ангинозных болей, достигая максимума через

6—8 часов, в течение 12—24 часов уровень h-FABP снижается до нормальных значений [31]. По данным исследований, проведенных в последнее время, установлено, что h-FABP в первые 3—6 часов после начала ангинозного приступа по чувствительности и специфичности превосходит тропонины, миоглобин, и креатинкиназу. Это дает возможность использовать FABP для диагностирования повторных инфарктов, возникающих у больного через короткий промежуток времени после первого приступа. Использование ЭКГ и измерения концентрации тропонинов считается малоинформативным ввиду изменений, сохранившихся со времени предыдущего ИМ [32].

Диагностическая ценность определения h-FABP как маркера ишемии миокарда снижается в связи с непродолжительным диагностическим окном (1—24 часа после возникновения болей в груди) и его преимущественное выведение из организма почками, что может привести к неверному интерпретированию высоких значений белка у больных со сниженной ренальной функцией [32]. Тем не менее, указанные недостатки могут быть преодолены путем одновременного использования поздних и более специфичных маркеров, таких как кардиоспецифичный тропонин I (сTnI) и показателей оценки функции почек [33].

Согласно результатам ряда исследований, мозговой натрийуретический пептид (МНП) имеет диагностическое значение не только для диагностики хронической сердечной недостаточности, но и может служить маркером распространенности и прогрессирования ишемии у больных ОКС. Основным триггером секреции МНП является повышение внутрижелудочкового давления, изменение подвижности миокарда и повышение напряжения стенки миокарда при ишемических эпизодах [34].

Согласно исследованиям GUSTO-IV установлено, что острая миокардиальная ишемия провоцирует выработку натрийуретических пептидов в первые 24 часа, а примерно через 80 часов от начала болевого синдрома уровень N-про-МНП нормализуется [35].

При долгосрочном периоде наблюдения определение повышенных концентраций N-про-МНП у больных ИБС отражает развившуюся систолическую и диастолическую дисфункцию, сопровождающуюся повышенным напряжением стенок и ремоделированием левого желудочка [36]. Результаты исследований, проведенных у пациентов с диастолической дисфункцией, свидетельствовали о том, что повышение концентрации N-про-МНП наблюдается и при изолированном нарушении диастолического расслабления левого желудочка (чувствительность 75%). Была выявлена достоверная связь между уровнем белка в плазме и постоянной времени изволюмического расслабления, и этот уровень был значимо более высоким у лиц с нарушенной релаксацией левого желудочка [36]. Это может служить достоверным критерием ранней диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Кроме того, стойкое повышение уровня натрийуретического пептида в крови является независимым показателем, предсказывающим риск развития декомпенсации и смерти у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), независимо от величины фракции выброса левого желудочка [36]. После эпизодов ОКС без некроза кардиомиоцитов, пациенты с высоким уровнем NT-pro BNP в период 24 и 96 часов после ангинозного приступа имеют высокий риск небла-

гоприятных патологических изменений, возникновения повторной ишемии, развития СН, инфаркта миокарда и должны быть отнесены к группе высокого риска развития кардиоваскулярных осложнений. Поэтому мониторинг уровня NT-про BNP в динамике обеспечивает контроль клинического статуса пациента, позволяет диагностировать дисфункцию левого желудочка раньше, чем появятся клинико-инструментальные признаки ее, ухудшение симптомов СН, и своевременно проводить оптимизацию терапии, снижая тем самым количество декомпенсаций симптомов сердечной недостаточности и неблагоприятных событий у больных высокого риска.

Однако к повышению уровня МНП могут привести не только ишемическая дисфункция миокарда. Повышение уровня N-про-МНП может быть у больных с нефротическим синдромом, острой почечной недостаточностью, сахарном диабете, у больных с циррозом печени, не следует забывать и о состояниях, которые также могут влиять на концентрацию N-про-МНП пожилой возраст, тахикардия, гипертрофия левого желудочка [37].

Так как ишемия миокарда сопровождается гипоксией, значительной активацией процессов свободнорадикального окисления, накоплением токсичных продуктов перекисного окисления липидов, повреждением регуляторных систем антиоксидантной защиты, нарушением нормального функционирования электронтранспортных цепей мембранных комплексов клетки, все это инициирует синтез белков теплового шока («heat-shock» — HSP) при ишемии [38]. Поэтому в качестве оценочного маркера ишемии может претендовать белок HSP 70, который в настоящее время имеет ряд уникальных позиций в оценке ишемии. Синтез HSP 70 резко увеличивается в ответ на разнообразные повреждения клеток, и в течение короткого времени достигает диагностически значимого уровня до момента развития необратимого повреждения клетки. Образованию HSP 70 предшествует синтез de novo мРНК HSP70 теплового шока, который наступает в первые 3—5 мин стрессового воздействия, а концентрация соответствующего белка резко возрастает в клетке уже через 15 мин после стрессового воздействия. Синтез HSP 70 достигает своего пика в течение первых 2,5 часов и поддерживается на высоком уровне 6—8 часов, через 24 часа после действия стрессорного стимула синтез HSP 70 значительно уменьшается [38]. Кроме того, существует адаптивный подъем концентрации HSP 70, который, как показали Zhu и соавт., ассоциирован с низким риском развития сердечно-сосудистых событий, от высвобождения молекул HSP 70 из поврежденных кардиомиоцитов [39]. В ряде исследований было показано, что кратковременные эпизоды окклюзий коронарных артерий с интервалами реперфузии существенно повышали толерантность миокарда к последующим, более длительным ее эпизодам ишемии, что приводило к снижению частоты развития инфаркта миокарда, снижению риска возникновения жизнеугрожающих аритмий [39]. HSP в этой ситуации выступают как потенциальные антиоксиданты, повышающие устойчивость тканей к ишемии и реперфузии, служат проявлением цитопротекторных свойств [40]. Поэтому этот маркер в клинической практике целесообразнее использовать для оценки адаптации к ишемии и развития адаптивной кардиопротекции. Появление его в системном кровотоке свидетельствует о повреждении клетки. Внеклеточный уровень HSP 70 коррелирует с уровнем

маркеров некроза миокарда тропонином и КК-МВ. То есть, определение данного маркера в системном кровотоке говорит о необратимости клеточного повреждения, что не позволяет его использовать для диагностики ишемии на ранних сроках, с другой стороны экстраклеточный HSP 70 является индикатором формирования цитопротективных свойств, что дает возможность использования его у больных ИБС на этапах кардиореабилитации для оценки формирования кардиопротективных эффектов [41].

Таким образом, мультимаркерный подход в детекции ишемии, повышает диагностическую чувствительность и предсказательную ценность данных маркеров. Отражая патофизиологические процессы при ишемии, биомаркеры представляют клиническую ценность в диагностике ишемии на самых ранних стадиях, в отсутствии клинических проявлений, что является очень важным для клинической практики.

### Заключение

Распространенность ССЗ, патогенетическую основу которых составляет ишемическое повреждение сердечной мышцы, диктует необходимость поиска ранних и наиболее чувствительных биомаркеров транзиторной ишемии миокарда с целью эффективного ведения больного и снижения развития тяжелых осложнений. Анализ многочисленных экспериментальных и клинических исследований показал, что определение маркеров ишемии дает возможность с высокой точностью выявлять патологию сердечной мышцы на начальных, обратимых стадиях патологического процесса. Несмотря на это, сегодня биохимические маркеры неоправданно редко применяются в кардиологической практике, и имеют как правило рутинное использование лишь для диагностики тромбоэмболии легочной артерии, некроза миокарда, системных заболеваний соединительной ткани. Хотя раннее выявление ишемии, а также обнаружение ее у больных с бессимптомным, скрытым течением ИБС, неоспоримо может принести больному ощутимую пользу, так как позволяет клиницисту проводить своевременно лечебные воздействия по оптимизации кислородного снабжения ишемизированной ткани тогда, когда они являются наиболее эффективными.

Поэтому использование биохимических маркеров ранней диагностики ишемии является перспективным подходом к решению комплексной задачи безопасного кардиомониторинга больных с различными ССЗ в клинической практике, а также на этапе реабилитации. Использование высокочувствительных и специфичных маркеров ишемии миокарда в клинической практике может реально значительно повысить эффективность оказания медицинской помощи.

### Список литературы

1. Папанова Е., Тимонин С. Смертность от болезней системы кровообращения в России и Москве в свете мировых тенденций. *Московская медицина*. 2017; 4(19): 57-64.
2. Калинин Н.В. Влияние триметазидина на безболевою ишемию миокарда и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики. *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. 2006; 2: 195-198.



3. Абдрахманова А.И., Амиров Н.Б., Сайфуллина Г.Б. Безболевая ишемия миокарда (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины*. 2015; 8(6): 103-115.
4. Гуревич М.А. Безболевая ишемия миокарда: вопросы патогенеза и лечения. *Consilium medicum*. 2007; 11: 13-17.
5. Ватутин Н.Т., Калинин Н.В., Кетинг Е.В. Безболевая ишемия миокарда. *Практическая ангиология*. 2010; 1(30). Режим доступа: <http://angiology.com.ua/article/279.htm> Дата обращения: 29.11.2017
6. Митьковская Н.П., Патеюк И.В. Безболевая ишемия миокарда: патофизиологические особенности, прогностическое значение. *Медицинский журнал*. 2007; 4(22): 12-15.
7. Лямина Н.П., Карпова Э.С. Претендентные маркеры эффективности и безопасности физической кардиореабилитации больных ишемической болезнью сердца. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 5-1: 54-60.
8. Гайрабекова Ф.Р., Чичкова М.А. Динамика фракций МВ-креатинфосфокиназы и тропонина Т в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца до и после стентирования коронарных артерий. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 2: 17.
9. Чичков Ю.М., Гайрабекова Ф.Р. Динамика острофазового ответа как диагностический маркер синдрома «малых поврежденных миокарда» до и после стентирования коронарных артерий. *Сердечно-сосудистые заболевания*. 2013; 14(6): 283.
10. Tang W.H., Francis G.S., Morrow D.A., Newby L.K., Cannon C.P., Jesse R.L., Storrow A.B., Christenson R.H. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Clin. Biochem*. 2008; 41(4-5): 210-221. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2007.07.002
11. Морозов Ю.А., Дементьева И.И., Чарная М.А., Палюлина М.В., Исаева А.М., Гладышева В.Г. Интерпретация результатов определения тропонина Т и миоглобина после реваскуляризации миокарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2008; 1(3): 21-24.
12. Вельков В.В. Революция в кардиологии; высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: «тропонин-отрицательных больше нет». *Клинико-лабораторный консилуим*. 2011; 40(4): 24-43.
13. Вельков В.В. Третье всеобщее определение инфаркта миокарда: решающее значение высокочувствительных тропонинов. *Клинико-лабораторный консилуим*. 2013; 47(4): 12-28.
14. Кремнева Л.В., Суплотов С.Н., Шалаев С.В. Оценка высокочувствительных тестов на тропонин в диагностике острого коронарного синдрома. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 12(2): 204-209.
15. Korosoglou G., Lehrke S., Muller D., Hosch W., Kauczor H.U., Humpert P.M., Giannitsis E., Katus H.A. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: Insight from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque. *Heart*. 2011; 97: 823-831. DOI: 10.1136/hrt.2010.193201
16. Rubin J., Matsushita K., Ballantyne C.M., Hoogeveen R., Coresh J., Selvin E. Chronic hyperglycemia and subclinical myocardial injury. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59(5): 484-489. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.875
17. Pascual-Figal D.A., Casas T., Ordóñez-Lianes J., Manzano-Fernández S., Bonaque J.C., Boronat M., Muñoz-Esparza C., Valdes M., Januzzi J.L. Highly sensitive troponin T for risk stratification of acutely destabilized heart failure. *Am. Heart J.* 2012; 163(96): 1002-1010. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.03.015
18. Jaffe A.S. Troponin — past, present and future. *Curr. Prob. Cardiol.* 2012; 37(6): 209-228. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2012.02.002
19. Lippi G., Montagnana M., Gervellin G. High sensitive troponin immunoassays: navigating between the scylla and charybdis. *Adv. Clin. Chem.* 2012; 58: 1-29.
20. Ndrepepa G., Braun S., Mehili J., Birkmeier K.A., Byrne R.A., Ott I., Hosl K., Schulz S., Fusaro M., Pache J., Hausleiter J., Laugwitz K.L., Massberg S., Seyfarth M., Schomig A., Kastrati A. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. *Am. Heart J.* 2011; 161: 68-75. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.09.018
21. Быкова А.А., Думикян А.Ш., Азизова О.А., Пирязев А.П., Сергиенко В.И., Сыркин А.Л. Прогностическое значение кобальтсвязывающей способности альбумина в плазме крови у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014; 7(6): 4-8.
22. Dawie J., Chawla R., Worku Y., Azazh A. Diagnosis of ischemic heart disease using CK-MB, troponin-I and ischemia modified albumin. *Ethiop. Med. J.* 2011; 49(1): 25-33.
23. Sinha M.K. Role of «Ischemia modified albumin» a new biochemical marker of myocardial ischemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg. Med.* 2004; 3-4.
24. Литус Е.А., Зайцев В.Г., Островский О.В. Разработка протокола определения кобальтсвязывающей способности сыворотки у пациентов с возможной ишемией миокарда. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008; 9: 51.
25. Lyamina N.P., Kotelnikova E.V., Karpova E.S., Senchikhin V.N., Lipchanskaya T.P., Lyamina S.V., Downey H.F., Manukhina E.B. A New Physical Rehabilitation Program Based on Adaptation to Myocardial Ischemia is Cardioprotective for Patients With Ischemic Heart Disease: A Manifestation of Ischemic Preconditioning? *Circulation*. 2013; 128: A14121.
26. Lopaschuk G.D., Ussher J.R., Folmes C.D., Jaswal J.S., Stanley W.C. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol. Rev.* 2010; 90(1): 207-258. DOI: 10.1152/physrev.00015.2009
27. Apple F.S. Clinical biomarkers of cardiac injury: cardiac troponins and natriuretic peptides. *Toxicol. Pathol.* 2006; 34(1): 91-93. DOI: 10.1080/01926230500431368
28. Лямина Н.П., Котельникова Е.В., Бизяева Е.А., Карпова Э.С. Подходы, потенцирующие кардиопротективный эффект внемационарных физических тренировок, у больных ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования при многососудистом поражении. *Кардиология*. 2014; 10: 19-25.
29. Сальников А.С., Сорокина Н.Н., Рукавишников М.Ю., Офицеров В.И. Белок, связывающий жирные кислоты-серологический маркер поражения миокарда. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2012; 32(1): 86-92.
30. Haltern G., Peiniger S., Buße A., Reiss G., Gulker H., Schefold T. Comparison of usefulness of heart-type fatty acid binding protein versus cardiac troponin T for diagnosis of acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2010; 105(1): 1-9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.08.645
31. Naroo G., Ali S., Butros V. Elevated heart-type fatty acid binding protein predicts early myocardial injury and aids in the diagnosis of non-ST elevation myocardial infarction. *Hong Kong J. Emergency Med.* 2009; 16: 141-147.
32. Colli A., Josa M., Pomar J., Mestres C.A., Gherli T. Heart fatty acid binding protein in the diagnosis of myocardial infarction: where do we stand today? *Cardiology*. 2007; 108(1): 4-10. DOI: 10.1159/0000595594
33. Viswanathan K., Kilcullen N., Morrell C., Thistlethwaite S.J., Sivanathan M.U., Hassan T.B., Barth J.H., Hall A.S. Heart-type fatty acid binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55(23): 2590-2598. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.062
34. Медведева Е.А. Применение биомаркеров для диагностики, прогнозирования и управляемой терапии хронической сердечной недостаточности. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017; 4(106): 105-114. DOI: 10.20333/2500136-2017-4-105-114
35. Бурнашева Г.А., Напалков Д.А. Натрийуретические пептиды: использование в современной кардиологии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 70(5): 568-572. DOI: 10.15690/vramn.v70.i5.1443
36. Александрова Е.Б., Сидоренко Б.А. Мозговой натрийуретический пептид в ранней диагностике хронической сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*. 2012; 52(11): 27-32.
37. Копица Н.П. Прогностическая ценность мозгового натрийуретического пептида у больных острым коронарным синдромом. *Международный медицинский журнал*. 2011; 17(1): 54-57.
38. Малышев И.Ю. *Стресс-белки в биологии и медицине*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 176 с.
39. Лямина Н.П., Котельникова Е.В., Карпова Э.С., Бизяева Е.А., Лямина С.В. Адаптация к гипоксии и ишемическое preconditioning: патофизиологические и клинические аспекты кардиопротекции у больных с коронарной патологией. *CardioComatika*. 2015; 6(3): 27-32.
40. Князькова Л.Г., Могутова Т.А., Ломиворотова Л.В., Бобошко В.А., Ломиворотов В.Н. Хирургический стресс и белки теплового шока HSP70 при операциях аортокоронарного шунтирования. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2010; 1: 41-43.

41. Lyamina N., Karpova E., Lyamina S., Kotelnikova E., Sencikhin V., Lipchanskaya T. Molecular markers of ischemia in myocardial cardioprotection assessment in physical rehabilitation programs in cardiac patients. *Eur. Heart J.* 2017; 38(Suppl. 1): ehx504.P3427. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx504.P3427

## References

1. Papanova E., Timonin S. [Mortality from diseases of the circulatory system in Russia and Moscow in the light of world trends]. *Moskovskaya medicina [Moscow Medicine]*. 2017; 4(19): 57-64. (in Russian)
2. Kalinkina N.I. [Effect of Trimetazidine on myocardial ischemia and left ventricular diastolic function in patients receiving anthracycline antibiotics]. *Vestnik neotložnoi i vosstanovitelnoi mediciny [Bulletin of emergency and restorative medicine]*. 2006; 2: 195-198. (in Russian)
3. Abdrakhmanova A.I., Amirov N.B., Saifullina G.B. [Silent myocardial ischemia (literature review)]. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi mediciny [Bulletin of contemporary clinical medicine]*. 2015; 8(6): 103-115. (in Russian)
4. Gurevich M.A. [Painless myocardial ischemia: pathogenesis and treatment issues]. *Consilium medicum [Consilium medicum]*. 2007; 11: 13-17. (in Russian)
5. Vatutin N.T., Kalinkina N.I., Keting E.V. [Pain-free myocardial ischemia]. *Prakticheskaya angiologiya [Practical angiology]*. 2010; 1(30). Available at: <http://angiologiy.com.ua/article/279.htm> Retrieved: 29.11.2017 (in Russian)
6. Mit'kovskaya N.P., Pateyuk I.V. [Painless myocardial ischemia: pathophysiological characteristics, prognostic of value]. *Medicinskii zhurnal [Medical journal]*. 2007; 4(22): 12-15. (in Russian)
7. Lyamina N.P., Karpova E.S. [Claimed markers of effectiveness and safety of physical cardiorehabilitation patients with heart disease]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy [International journal of applied and fundamental research]*. 2016; 5-1: 54-60. (in Russian)
8. Gayrabekova F.R., Chichkova M.A. [Dynamics of fractions of MB-creatine phosphokinase and troponin T in serum in patients with coronary heart disease before and after stenting of the coronary arteries]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]*. 2015; 2: 17. (in Russian)
9. Chichkov Yu.M., Gayrabekova F.R. [The dynamics of the acute-phase response as a diagnostic marker of the syndrome of «minor myocardial damage» before and after stenting of coronary arteries]. *Serdechno-sosudistye zabolevaniya [Cardiovascular disease]*. 2013; 14(6): 283. (in Russian)
10. Tang W.H., Francis G.S., Morrow D.A., Newby L.K., Cannon C.P., Jesse R.L., Storrow A.B., Christenson R.H. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Clin. Biochem.* 2008; 41(4-5): 210-221. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2007.07.002
11. Morozov Y.A., Dementiev I.I., Chernaya M.A., Palyulina M.V., Isaeva A.M., Gladysheva V.G. [Interpretation of the results of troponin t and myoglobin determination after myocardial revascularization]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya [Cardiology and cardiovascular surgery]*. 2008; 1(3): 21-24. (in Russian)
12. Velkov V.V. [Revolution in cardiology; highly sensitive measurement of cardiac troponin: «troponin-negative no more»]. *Kliniko-laboratornyi konsilium [Clinical and laboratory consultation]*. 2011; 40(4): 24-43. (in Russian)
13. Velkov V.V. [The third universal definition of myocardial infarction is the crucial knowledge of highly sensitive troponins]. *Kliniko-laboratornyi konsilium [Clinical and laboratory consultation]*. 2013; 47(4): 12-28. (in Russian)
14. Kremneva L.V., Splotov S.N., Shalaev S.V. [Assessment of highly sensitive tests for troponin in the diagnosis of acute coronary syndrome]. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational pharmacotherapy in cardiology]*. 2016; 12 (2): 204-209. (in Russian)
15. Korosoglou G., Lehrke S., Muller D., Hosch W., Kauczor H.U., Humpert P.M., Giannitsis E., Katus H.A. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: Insight from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque. *Heart*. 2011; 97: 823-831. DOI: 10.1136/hrt.2010.193201
16. Rubin J., Matsushita K., Ballantyne C.M., Hoogeveen R., Corresh J., Selvin E. Chronic hyperglycemia and subclinical myocardial injury. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59(5): 484-489. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.875
17. Pascual-Figal D.A., Casas T., Ordonez-Lianes J., Manzano-Fernandez S., Bonaque J.C., Boronat M., Munoz-Esparza C., Valdes M., Januzzi J.L. Highly sensitive troponin T for risk stratification of acutely destabilized heart failure. *Am. Heart J.* 2012; 163(96): 1002-1010. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.03.015
18. Jaffe A.S. Troponin — past, present and future. *Curr. Prob. Cardiol.* 2012; 37(6): 209-228. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2012.02.002
19. Lippi G., Montagnana M., Gervellin G. High sensitive troponin immunoassays: navigating between the scylla and charybdis. *Adv. Clin. Chem.* 2012; 58: 1-29.
20. Ndrepepa G., Braun S., Mehilli J., Birkmeier K.A., Byrne R.A., Ott I., Hosl K., Schulz S., Fusaro M., Pache J., Hausleiter J., Laugwitz K.L., Massberg S., Seyfarth M., Schomig A., Kastrati A. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. *Am. Heart J.* 2011; 161: 68-75. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.09.018
21. Bykov A.A., Domican A.S., Azizova O.A., Piryazev A.P., Sergienko V.I., Syrkin A.L. [Prognostic value koblit'skaya ability of albumin in blood plasma in patients with acute coronary syndrome]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya [Cardiology and cardiovascular surgery]*. 2014; 7(6): 4-8. (in Russian)
22. Dawie J., Chawla R., Worku Y., Azazh A. Diagnosis of ischemic heart disease using CK-MB, troponin-I and ischemia modified albumin. *Ethiop. Med. J.* 2011; 49(1): 25-33.
23. Sinha M.K. Role of «Ischemia modified albumin» a new biochemical marker of myocardial ischemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg. Med.* 2004; 3-4.
24. Litus E.A., Zaitsev V.G., Ostrovsky O.V. [Development of a Protocol for determination of cobalt binding capacity of serum in patients with possible myocardial ischemia]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]*. 2008; 9: 51 (in Russian)
25. Lyamina N.P., Kotelnikova E.V., Karpova E.S., Sencikhin V.N., Lipchanskaya T.P., Lyamina S.V., Downey H.F., Manukhina E.B. A New Physical Rehabilitation Program Based on Adaptation to Myocardial Ischemia is Cardioprotective for Patients With Ischemic Heart Disease: A Manifestation of Ischemic Preconditioning? *Circulation*. 2013; 128: A14121.
26. Lopaschuk G.D., Ussher J.R., Folmes C.D., Jaswal J.S., Stanley W.C. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol. Rev.* 2010; 90(1): 207-258. DOI: 10.1152/physrev.00015.2009
27. Apple F.S. Clinical biomarkers of cardiac injury: cardiac troponins and natriuretic peptides. *Toxicol. Pathol.* 2006; 34(1): 91-93. DOI: 10.1080/01926230500431368
28. Lyamina N.P., Kotelnikova E.V., Bizyaeva E.A., Karpova E.S. [Approaches potentiating cardioprotective effect in non-stationary physical training in patients coronary heart disease in coronary stenosis with multivessel disease]. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2014; 10: 19-25. (in Russian)
29. Salnikov A.S., Sorokina N.N., Rukavishnikov M.Yu., Ofitserov V.I. [Protein binding fatty acids-serological marker of myocardial injury]. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossijskoi akademii medicinskih nauk [Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]*. 2012; 32(1): 86-92. (in Russian)
30. Haltern G., Peiniger S., Bufe A., Reiss G., Gulker H., Schefold T. Comparison of usefulness of heart-type fatty acid binding protein versus cardiac troponin T for diagnosis of acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2010; 105(1): 1-9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.08.645
31. Naroo G., Ali S., Butros V. Elevated heart-type fatty acid binding protein predicts early myocardial injury and aids in the diagnosis of non-ST elevation myocardial infarction. *Hong Kong J. Emergency Med.* 2009; 16: 141-147.
32. Colli A., Josa M., Pomar J., Mestres C.A., Gherli T. Heart fatty acid binding protein in the diagnosis of myocardial infarction: where do we stand today? *Cardiology*. 2007; 108(1): 4-10. DOI: 10.1159/000095594
33. Viswanathan K., Kilcullen N., Morrell C., Thistlethwaite S.J., Sivananthan M.U., Hassan T.B., Barth J.H., Hall A.S. Heart-type fatty acid binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55(23): 2590-2598. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.062
34. Medvedeva E.A. [Application of biomarkers for diagnosis, prognosis and controlled therapy of chronic heart failure]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie. [Siberian medical review]*. 2017; 4(106): 105-114. DOI: 10.20333/2500136-2017-4-105-114 (in Russian)
35. Burnasheva G.A., Napalkov D.A. [Natriuretic peptides: use in modern cardiology]. *Vestnik Rossijskoi akademii medicinskih nauk.*



[*Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*]. 2015; 70(5): 568-572 DOI: 10.15690/vramn.v70.i5.1443 (in Russian)

36. Alexandrova E.B, Sidorenko B.A. [Brain sodium uretic peptide in early diagnosis of chronic heart failure in patients with preserved left ventricular ejection fraction]. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2012; 52 (11): 27-32. (in Russian)

37. Kopitsa N.P. [Prognostic value of brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndrome]. *Mezhdunarodnyi medicinskiy zhurnal [International medical journal]*. 2011; 17(1): 54-57. (in Russian)

38. Malyshev I.Yu. [*Stress proteins in biology and medicine*]. M.: GEOTAR-Media; 2012. 176 p. (in Russian)

39. Lyamina N.P, Kotelnikova E.V, Karpova E.S., Bizyaeva E.A., Lyamina S.V. [Adaptation to hypoxia and ischemic preconditioning:

pathophysiological and clinical aspects of cardioprotection in patients with coronary pathology]. *CardioSomatica [Cardiosomatics]*. 2015; 6(3): 27-32. (in Russian)

40. Knyazkova L.G., Mogutnova T.A., Lomivorotova L.V., Boboshko V.A., Lomivorotov V.N. [Surgical stress and the heat shock proteins HSP70 at operations of coronary artery bypass surgery]. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya [Pathology of blood circulation and cardiac surgery]*. 2010; 1: 41-43. (in Russian)

41. Lyamina N., Karpova E., Lyamina S., Kotelnikova E., Sencikhin V., Lipchinskaya T. Molecular markers of ischemia in myocardial cardioprotection assessment in physical rehabilitation programs in cardiac patients. *Eur. Heart J*. 2017; 38(Suppl. 1): ehx504.P3427. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx504.P3427

### **Сведения об авторах**

*Лямина Надежда Павловна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации*

*Карпова Элла Станиславовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»*

*Котельникова Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела артериальной гипертензии Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»*