

Валидные кардиоспецифические биохимические маркеры. Часть II

Гуманова Н. Г., Климушина М. В., Богданова Н. Л., Стефанюк О. В., Метельская В. А.
ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины”
Министерства России, Москва, Россия

Настоящая публикация является продолжением обзора, посвященного кардиоспецифическим биомаркерам, одобренным FDA (Food and Drug Administration), США, включая анализ результатов проспективных исследований и клинических испытаний, данных метаанализов и систематических обзоров. В первой части наряду с изложением общих понятий, определений и классификации биомаркеров приведены данные о диагностических и прогностических биомаркерах сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. Во второй части обзора рассматриваются одобренные FDA валидные кардиоспецифические биомаркеры с оценкой их диагностической значимости, сложившейся на сегодняшний день в клинической практике.

Ключевые слова: циркулирующие биомаркеры, лабораторная диагностика, FDA, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, фиброз, инфаркт миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 21/05-2020

Получена рецензия 28/05-2020

Принята к публикации 22/06-2020



Для цитирования: Гуманова Н. Г., Климушина М. В., Богданова Н. Л., Стефанюк О. В., Метельская В. А. Валидные кардиоспецифические биохимические маркеры. Часть II. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2588. doi:10.15829/1728-8800-2020-2588

Информация о предыдущих публикациях:

Метельская В. А., Гуманова Н. Г. Валидные кардиоспецифические биохимические маркеры. Часть I. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2573. doi:10.15829/1728-8800-2020-2573

Valid cardiac biochemical markers. Part II

Gumanova N. G., Klimushina M. V., Bogdanova N. L., Stefanyuk O. V., Metelskaya V. A.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

This publication is a continuation of the review of cardiac biomarkers approved by the Food and Drug Administration (USA), including analysis of prospective research, clinical trials and meta-analyses. In the first part, along with data on general concepts, definitions and classification of biomarkers, diagnostic and prognostic biomarkers of cardiovascular diseases associated with atherosclerosis are studied. In the second part of the review, valid cardiac biomarkers and their diagnostic value in clinical practice are considered.

Key words: circulating biomarkers, laboratory diagnostics, FDA, cardiovascular diseases, atherosclerosis, coronary artery disease, heart failure, fibrosis, myocardial infarction.

Relationships and Activities: none.

Gumanova N. G. ORCID: 0000-0002-6108-3538, Klimushina M. V. ORCID: 0000-0002-7876-9325, Bogdanova N. L.* ORCID: 0000-0002-3124-5655, Stefanyuk O. V. ORCID: 0000-0001-9331-5906, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129.

*Corresponding author: natalia2842@mail.ru, ngumanova@gnicpm.ru

Received: 21/05-2020

Revision Received: 28/05-2020

Accepted: 22/06-2020

For citation: Gumanova N. G., Klimushina M. V., Bogdanova N. L., Stefanyuk O. V., Metelskaya V. A. Valid cardiac biochemical markers. Part II. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2588. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2588.

Information about previous publications:

Metelskaya V. A., Gumanova N. G. Valid cardiac biomarkers. Part I. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2573. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2573

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФР — фактор риска, ЭКГ — электрокардиография, ACC — American College of Cardiology, AHA — American Heart Association, ANP — натрийуретический пептид типа А, BNP — натрийуретический пептид типа В, AUC — площадь под ROC-кривой, CNP — натрийуретический пептид типа С, сTnI/hsTnI — тропонин I, измеренный высокочувствительным методом, сTnT/hsTnT — тропонин T, измеренный высокочувствительным методом, TnI — тропонин I, TnT — тропонин T, GDF-15 — фактор дифференцировки-15, IMA — ишемией модифицированный альбумин, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического гормона, ST2 — супрессор опухоленеза 2, sST2 — растворимый супрессор опухоленеза 2, FDA (Food and Drug Administration) — управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: natalia2842@mail.ru, ngumanova@gnicpm.ru

[Гуманова Н. Г. — к.б.н., в.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-6108-3538, Климушина М. В. — к.б.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-7876-9325, Богданова Н. Л.* — лаборант-исследователь отдела, ORCID: 0000-0002-3124-5655, Стефанюк О. В. — н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-9331-5906, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, г.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-8665-9129].

Кардиоспецифические биомаркеры

Поиск биомаркеров — молекулярно-биологических инструментов диагностики и прогноза заболевания — начинается с их идентификации с помощью различных технологических платформ с последующей валидацией биомаркера, статистической оценкой референсного распределения его концентрации в популяционных выборках и среди больных, оценкой корреляции между уровнем биомаркера (или его другой характеристикой, например, активностью, если речь идет о ферменте), а также клиническими характеристиками, определяющими наличие заболевания и его тяжесть [1, 2]. Во второй части обзора рассматриваются одобренные FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) валидные, миокардиальные биомаркеры, с оценкой их диагностической значимости, сложившейся на сегодняшний день в клинической практике.

Сердечные тропонины

Открытие в 1963г тропонинов, разработка и совершенствование методов их количественного определения обеспечило широкое внедрение некоторых из них в клиническую практику с целью лабораторной диагностики острого некроза сердечной мышцы.

Тропонин — это белок миофибрилярного комплекса, отвечающий за важную функцию взаимодействия миофибрилл с катионами кальция. Тропонин, или тропониновый комплекс, состоит из трех регуляторных белков — тропонин С, тропонин I (TnI) и тропонин Т (TnT), которые обеспечивают регуляцию сокращения поперечнополосатой мышечной ткани. Каждый из трех белков тропонинового комплекса обладает особой функцией: тропонин С связывает ионы кальция, TnI — ингибирует АТФазную активность актомиозина, TnT обеспечивает связывание тропонина с тропомиозином [3]. Поскольку присутствие компонентов тропонинового комплекса в плазме крови является признаком гибели клеток сердечной мышцы, TnT и TnI служат биомаркерами диагностики острого инфаркта миокарда (ИМ), в качестве которых по достижении достаточной доказательной базы они были одобрены FDA [4]. TnI валидирован FDA для использования в клинике с 1995г [4], а TnT лишь с 2017г [5], хотя в Канаде и Европе уже существовал опыт применения этого маркера в качестве диагностического теста на острый ИМ в пограничной концентрации <5 нг/л. Согласно рекомендациям FDA, диагностическая пограничная концентрация TnT составляет 6 нг/л [5]. Пороговая концентрация определяется согласно общепринятым стандартам, т.е. должна заходить за пределы 99 перцентиля его распределения в популяции. Однако чувствительность традиционных методов анализа была недостаточна, чтобы

обнаружить тропонин в его циркулирующей концентрации у большинства здоровых индивидов. Последние поколения методов количественного анализа сердечных TnI и TnT, относящихся к высокочувствительным, позволяют обнаруживать эти белки в концентрации <99 перцентиля его распределения в контрольной здоровой популяции [6, 7]. При этом следует отметить, что высокочувствительные методы определения тропонина отличает более низкая специфичность в диагностике острого коронарного синдрома (ОКС), что требует дальнейшего изучения [8]. Непрерывное совершенствование аналитической чувствительности методов определения тропонинов привело к тому, что приставка hs- (high sensitive) в названии тропонинов была рекомендована к замене на с-(cardiac), что более соответствует действительности и не вносит разночтения, когда, как и в случае с С-реактивным белком (СРБ), врачи ошибочно полагают, что “высокочувствительным” является сам белок, а не метод его определения [9]. В ходе исследований было показано, что диагностической ценностью в отношении оценки риска ИМ и ОКС обладают только сердечные тропонины (сTnT и сTnI). Повышение уровня этих маркеров в плазме крови является дополнительным аргументом к диагностике острого ИМ с помощью электрокардиографии [9].

Важно учитывать, что на концентрацию сердечного тропонина у пациентов с подозрением на ИМ влияют 4 физиологических параметра: возраст, пол, почечная дисфункция и время, прошедшее от начала приступа загрудинной боли [10]. Сравнение методов определения тропонина высокочувствительным (ElecSys-2010 Troponin T hs STAT, Roche Diagnostics) и стандартным (ElecSys-2010 Troponin T; Roche Diagnostics) методами было проведено на когорте, насчитывающей >3500 участников, в рамках программы Dallas Heart Study [11]. Применение высокочувствительного метода позволило определить уровень сTnT у 25% представителей выборки, в то время как традиционный метод определения дал положительные результаты только в 0,7% случаев. Исследование показало, что значения концентрации сTnT, полученные высокочувствительным методом (hsTnT), коррелируют с развивающимися структурными поражениями сердца, смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и от любых причин в течение 6 лет наблюдения [11]. При использовании данных, полученных стандартным методом определения тропонина, наблюдаемая корреляция была значительно менее выражена. При оценке прогностической ценности сTnT, в исследовании Cardiovascular Health Study, насчитывающем 4221 пожилых мужчин и женщин, было обнаружено, что его уровень коррелирует с риском развития сердечной недостаточности (СН) и риском смерти от ССЗ [12]. В рамках исследования ARIC

(Atherosclerosis Risk in Communities Study) ($n=9698$) была показана корреляция между сTnT, и риском смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) и СН [13]. В исследовании случай-контроль 2011г, в которое было включено 904 пациента со стабильной ИБС и 412 пациентов с болью в груди, но без ИБС, подтвержденной результатами коронароангиографии (КАГ) (группа сравнения) [14], было показано, что с введением поправок на факторы риска (ФР) ССЗ, включая N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и СРБ, сTnT является независимым предиктором, свидетельствующим о 30%-ном повышении риска ИБС — отношение шансов (ОШ) 1,30, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,07-1,59 ($p=0,009$).

Уровень сTnT может быть показателем уязвимости (нестабильности) атеросклеротических бляшек. В одномоментном исследовании [15] было показано, что более высокие уровни сTnT имели пациенты с уязвимой фиброатеромой, наличие которой было подтверждено ультразвуковым виртуально-гистологическим исследованием, VH-TCFA (Virtual histology intravascular ultrasound thin-capped fibro-atheroma). Так, у этих пациентов высокая концентрация сTnT (≥ 14 пг/мл) обнаруживалась более чем в 2 раза чаще, чем в группе сравнения (ОШ 2,35, 95% ДИ: 1,12-4,91, $p=0,024$). В исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) (2015), в которое были включены представители различных рас: европеоидной, негроидной, латиноамериканской и монголоидной, в количестве 5592 человек без ССЗ, было показано, что сTnT и NT-proBNP вносят независимый вклад в риск наличия ИБС с поправками на имеющиеся ФР и этническую принадлежность [16].

В одном из исследований была измерена высокочувствительным методом концентрация тропонина I (сTnI) у 714 пациентов без диагностированной ИБС; при сопоставлении данных клинической картины с результатами теста с физической нагрузкой диагностическая точность с учетом уровня сTnI, согласно площади под ROC-кривой AUC), повышалась с 0,64 до 0,73 ($p<0,001$) [17].

Таким образом, одобренные FDA сердечные TnT и TnI, являются эффективным инструментом в диагностике острого ИМ, вносящими ощутимый вклад в точность выявления этого заболевания.

Натрийуретические пептиды

Натрийуретические пептиды были описаны как кардиоспецифические маркеры уже достаточно давно. К этому семейству относят натрийуретические пептиды типа А (Atrial, предсердный, ANP), В (Brain, мозговой, BNP), и С (натрийуретический пептид С-типа, CNP), которые являются важными гормонами и обладают, среди прочих, гипотензивными свойствами за счет регуляции водно-солевого баланса [18, 19].

ANP и BNP синтезируются, в основном, в кардиомиоцитах предсердий и желудочков сердца в ответ на растяжение сердечной мышцы [19]. CNP помимо мозга, синтезируется в клетках сосудистого эндотелия и центральной нервной системы [20]. Все вышеназванные натрийуретические пептиды: ANP (28 аминокислотных остатков), BNP (32 аминокислотных остатка) и CNP (53 аминокислотных остатка), образуются по сходному механизму за счет ступенчатого ферментативного расщепления более крупного предшественника с образованием физиологически активных С-концевых фрагментов, называемых, соответственно, ANP, BNP и CNP, и неактивных N-концевых фрагментов — NT-proANP (98 аминокислотных остатков) и NT-proBNP (76 аминокислотных остатков [21].

BNP был открыт в 1981г де Болдом и его коллегами, и хотя впервые был обнаружен в головном мозге, преобладающее количество этого гормона продуцируется в тканях желудочков сердца. Белок — предшественник BNP, рrергоBNP, кодируемый геном *NPPB*, расщепляется до proBNP, который затем с помощью фермента корина превращается, как уже было отмечено, в зрелый BNP и его N-концевой фрагмент, NT-proBNP. Примечательно, что NT-proBNP более стабилен: период его полураспада составляет 1-2 ч, в отличие от BNP, период полураспада которого составляет лишь 20 мин [22].

Доказанной диагностической значимостью в отношении прогноза риска СН и смерти от ССЗ обладают BNP и его более стабильный фрагмент NT-proBNP [22, 23].

В связи с высокой вариабельностью и фрагментацией определяемого антигена определение содержания NT-proANP в клинической практике не используется. В то же время, количественное определение стабильного срединного фрагмента proANP (midregional fragment proANP) включено в Европейские рекомендации в качестве маркера стратификации пациентов с подозрением на СН [24]. Для решения этой же задачи натрийуретические пептиды — BNP, NT-proBNP и proANP были рекомендованы Европейским кардиологическим обществом для клинического использования [25]. При этом из перечисленных выше натрийуретических пептидов только BNP и NT-proBNP получили одобрение FDA в качестве маркеров СН (2000г и 2002г, соответственно) [4]. Согласно рекомендациям АСС/АНА (American College of Cardiology)/American Heart Association), измерение концентрации NT-proBNP в плазме крови рекомендовано к применению для уточнения диагноза острой СН.

Показано, что NT-proBNP детектируется у 90% амбулаторных пациентов в то время, как BNP детектируется только у 70% [26]. Концентрация обоих маркеров, BNP и NT-proBNP, значительно повышена у пациентов с острой СН. Даже незначитель-

ный рост концентрации BNP отражает деформацию стенки желудочков вследствие субклинической ишемии, повышения конечного диастолического объема желудочков. Ассоциация между BNP и СН сохраняется и после внесения поправок на стандартные эхокардиографические параметры [27]. При концентрации NT-proBNP >5 пг/мл прогноз наличия СН повышался более чем в 2 раза ($p < 0,05$) [23]. Имеются данные о том, что определение концентрации BNP и NT-proBNP повышает точность теста с физической нагрузкой [28, 29].

В проспективном исследовании с медианой 5,2 года, при участии 3346 пациентов, не страдавших СН, было показано, что концентрация NT-proBNP >80 перцентиля (>20 пг/мл для мужчин и >23,3 пг/мл для женщин) ассоциирована с повышенным риском: смерти — на 62% (ОШ 1,62; $p = 0,02$), первого крупного сердечно-сосудистого события — на 76% (ОШ 1,76; $p = 0,03$), фибрилляции предсердий — на 90% (ОШ 1,91; $p = 0,02$), инсульта или транзиторной ишемической атаки — почти в 2 раза (ОШ 1,99; $p = 0,02$) и риском СН — в 3 раза (ОШ 3,07; $p = 0,002$) [27]. Аналогичные результаты были получены для BNP и proBNP: с поправками на клинические ФР повышенный уровень натрийуретических пептидов ассоциирован с повышенным риском смерти (+30% для BNP и +41% для NT-proBNP) [30]. Однако необходимо учитывать, что на концентрацию NT-proBNP и BNP могут влиять различные факторы, в т.ч. некоторые сопутствующие заболевания. Так, уровни NT-proBNP и BNP могут быть повышены у женщин, пожилых людей, пациентов с почечной недостаточностью, хронической обструктивной болезнью легких, СН, легочной гипертензией, мерцательной аритмией, артериальной гипертензией, пороком сердца, циррозом печени и гипертиреозом [23]. Согласно Европейским рекомендациям, референсные концентрации этих маркеров для прогнозирования СН составляют 35 пг/мл для BNP, 125 пг/мл для NT-proBNP в случае хронической СН; 100 пг/мл для BNP, 300 пг/мл для NT-proBNP в остром состоянии [31]. Выше указанных концентраций эти маркеры диагностируют СН более чем в 9 из 10 случаев.

Несколько иной акцент в отношении натрийуретических пептидов, в сравнении с европейскими рекомендациями, имеют рекомендации АСС/АНА (2013), обновленные в 2017г. В них отмечается, что измерение натрийуретических пептидов обладает существенной положительной предикторной ценностью в постановке диагноза СН и рекомендуется как для исключения, так и для подтверждения СН. Согласно этим рекомендациям, количественное определение натрийуретических пептидов (BNP или NT-proBNP) у больных с одышкой считается полезным инструментом для принятия клинического решения в отношении диагноза СН, особенно

в условиях клинической неопределенности [32]. Действительно, в дополнение к традиционным методам, физическим тестам, лабораторным исследованиям, электрокардиограмме и визуализирующим исследованиям, измерение биомаркеров СН значительно повышает точность диагностики СН.

Следует отметить, что натрийуретические пептиды изучались и в качестве маркеров ИБС. В небольшом исследовании с участием 94 больных со стабильной стенокардией, которым была выполнена процедура КАГ, было показано, что при концентрации NT-proBNP ≥ 214 пг/мл, этот пептид является независимым предиктором тяжелой ИБС с правильностью прогноза 72% (AUC 0,72; $p < 0,05$) [33]. Эти выводы впоследствии были подтверждены в более крупном исследовании, в котором участвовал 781 пациент, прошедший КАГ. Оказалось, что при критической концентрации NT-proBNP >85 пг/мл риск тяжелой ИБС у мужчин (сужение $\geq 50\%$, по крайней мере, одной коронарной артерии или крупной артериальной ветви) был более чем в 2 раза выше (ОШ 2,295% ДИ: 1,7-3,0), AUC 0,72), чем при концентрации <85 пг/мл. У женщин при концентрации NT-proBNP ≥ 165 пг/мл риск ИБС возрастал в 2,4 раза (ОШ 2,4; 95% ДИ: 1,7-3,4; AUC 0,71). В моделях, прогнозирующих ИБС, методом логистической регрессии было показано, что NT-proBNP служит существенным независимым дополнительным к другим клиническим показателям маркером (ОШ 2,76, 95% ДИ: 1,76-4,32, $p < 0,001$) [34].

Важно отметить, что NT-proBNP сохраняет предикторные свойства в отношении рисков сердечно-сосудистых и острых коронарных событий с поправками на СРБ и другие биохимические маркеры, такие как липопротеин-ассоциированная фосфолипаза 2, MR-proADM (межрегионарный проадреномедулин), цистатин С [26]. Необходимо учитывать, что концентрация BNP и NT-proBNP у пациентов со стабильной ИБС часто значительно ниже, чем у пациентов с СН. Кроме того, концентрация BNP и NT-proBNP бывает снижена у пациентов с ожирением. Низкий уровень BNP связывают с повышенным риском артериальной гипертензии и сахарного диабета, а также с этнической принадлежностью [35].

В литературе имеются данные, указывающие на то, что NT-proBNP является не только маркером деформации миокарда, но и фиброза. В исследовании MESA, в котором приняли участие 1334 человека (52% европеоидов, 23% негроидов, 11% китайцев, 14% латиноамериканцев), была проанализирована взаимосвязь между фиброзом, верифицированным магнитно-резонансной томографией сердца, и уровнем NT-proBNP в сыворотке крови [36]. С помощью регрессионного анализа с поправками на демографические факторы, факторы сердечно-сосудистого риска, массу левого желудочка (ЛЖ) бы-

ло показано, что повышенный уровень NT-proBNP ассоциирован с субклиническим фиброзом в масштабе популяции.

Обнаружена тесная взаимосвязь между концентрацией NT-proBNP и риском периферического атеросклероза, критической ишемией конечностей. Интересно, что уровень NT-proBNP и сердечного тропонина С были независимыми предикторами риска развития периферического атеросклероза [37].

Таким образом, маркеры BNP и NT-proBNP являются высокоэффективными лабораторными диагностическими тестами на СН.

Растворимый (sST2) супрессор туморогенеза 2 (ST2)

Путь к валидации нового биомаркера долгий и трудный. За неполные 20 лет с момента внедрения сердечных тропонинов и натрийуретических пептидов (2000-2020гг) лишь очень ограниченное число биомаркеров смогло его преодолеть. Одним из немногих биомаркеров, который удовлетворил условиям валидации биомаркера и был предложен для использования в клинической практике, оказался sST2.

ST2 относится к семейству рецепторов интерлейкина (ИЛ)-1, поэтому он известен также под названием псевдорепептор-1 ИЛ-1, или ИЛ-1-1 рецептор-подобный белок-1 (interleukin 1 receptor-like 1 (IL1RL-1)) [38, 39]. ST2 был открыт в 1989г; позже, в 2002г, стало известно, что этот белок секретируется в клетках сердца в ответ на миокардиальный стресс [40]. Это побудило ученых углубленно исследовать роль этого вещества в функционировании сердечно-сосудистой системы.

Обнаружено две основных изоформы ST2: мембранная лиганд-связывающая изоформа (ST2L) и растворимая изоформа (sST2) [40]. По существу, ST2 является рецептором ИЛ-33, цитокина, принадлежащего к семейству ИЛ-1-подобных цитокинов, которые секретируются живыми клетками в ответ на клеточную гибель. В экспериментальных моделях показано, что взаимодействие ИЛ-33 и ST2L опосредует кардиопротективные эффекты, обуславливающие снижение фиброза, гипертрофии кардиомиоцитов, ремоделирования и апоптоза. Важно учесть, что эти эффекты опосредует только изоформа ST2L, но не sST2. Напротив, sST2 считается рецептором-ловушкой, поскольку, когда при СН происходит выброс этой изоформы в кровоток, она активно связывается с ИЛ-33, конкурируя с ST2L и, таким образом, блокирует систему ИЛ-33/ST2L, что приводит к снижению описанных выше кардиопротективных эффектов [41].

В отличие от BNP, уровень которого коррелирует с объемными перегрузками сердца, sST2 дает информацию о тяжести СН, намного превышая возможности оценки внутрисосудистого объема и теста с физической нагрузкой. По изменениям концентрации sST2 можно судить о деформации стенки миокарда, фиброзе, воспалении, активации

макрофагов и многих других процессах, которые еще предстоит тщательно изучить [42]. По динамике уровня sST2 врач может судить и об эффективности терапии СН. Важно отметить, что уровень sST2 не зависит от возраста, пола, индекса массы тела, этиологии СН, фибрилляции предсердий и анемии [42]. Кроме того, в отличие от большинства кардиоспецифических маркеров, на уровень sST2, по всей видимости, существенно не влияет функция почек. Действительно, в пилотном исследовании с включением пациентов с почечной недостаточностью было показано, что прогностическая ценность ST2 в отношении риска СН не изменилась и даже повысилась по сравнению с прогнозом для когорты в целом [43].

Прогностическая ценность sST2 доказана в большом количестве клинических исследований [44]. Концентрация sST2 служит краткосрочным и долгосрочным предиктором риска осложнений СН. В исследовании PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) было показано, что у пациентов с острой формой СН и без нее sST2 был мощным предиктором риска смерти в течение одного года [45].

sST2 может быть полезен в реклассификации пациентов с СН с низким уровнем натрийуретических гормонов. При концентрации sST2 ниже медианной, NT-proBNP >1000 пг/мл теряет свойства предиктора риска летального исхода в течение первого года. В исследовании под эгидой Global Research on Acute Conditions Team (5306 пациентов, у которых при поступлении анализировали широкий спектр биомаркеров), sST2 показал себя наиболее эффективным маркером, позволяющим реклассифицировать пациентов по риску смерти от декомпенсированной СН. Из всех измеренных маркеров sST2 наиболее точно предсказывал риск как 30-дневной смерти, так и смерти в течение первого года [46]. Было показано, что при уровне sST2 >36,3 нг/мл, риск неблагоприятных исходов СН повышался в ~2 раза (ОШ 1,9; 95% ДИ: 1,3-2,9; p=0,002), по сравнению с sST2 ≤22,3 нг/мл [47].

sST2 обладает прогностическими свойствами и в отношении ИБС. Через 9,8 лет (медиана) наблюдения было обнаружено, что концентрация sST2 в плазме умерших была значимо выше, чем в плазме выживших (21,4 vs 18,5 нг/мл; p<0,001). С помощью многомерного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса было показано, что sST2 является независимым ФР смерти от всех причин (ОШ 1,16; 95% ДИ: 1,05-1,29; p=0,004) [48]. Было установлено, что у пациентов с острой СН, высокий уровень sST2 указывает на то, что такие пациенты должны находиться под пристальным контролем в связи с тяжестью их состояния даже при уровне натрийуретических пептидов, не превышающем норму или сниженном в результате лечения. При

лечении в стационаре уровень sST2 быстро снижается, но если этого не происходит до выписки, пациент по-прежнему находится в зоне высокого риска. Снижения уровня sST2 более чем на 25% от исходного при поступлении пациента в стационар можно добиться за счет применения более агрессивной терапии, в частности, назначения спиронолактонов в условиях стационара. sST2 в повышенной концентрации служит показанием для госпитализации по поводу СН, часто более надежным, чем натрийуретические пептиды. У амбулаторных пациентов снижение уровня sST2 является показателем эффективности терапии [48].

На текущий момент границей, при которой пациенту следует назначать лечение, служит уровень sST2 >35 нг/мл [40, 49, 50]. Уровень sST2 <35 нг/мл или снижение уровня sST2 на 50% в ответ на лечение ассоциировано с улучшением состояния пациента и с благоприятным прогнозом. Высокий уровень sST2 у амбулаторных пациентов обладает более значимыми прогностическими свойствами, чем низкий уровень натрийуретических пептидов у тех же пациентов [42].

В 2013г FDA одобрила и метод анализа sST2 с помощью набора Presage (®) ST2 Assay [51], о чем сказано в рекомендациях АНА по СН [32]. Следует отметить, что существуют заметные различия между набором для измерения sST2 RUO (Research Use Only) и набором Presage ST2 Assay, валидированным FDA, касающиеся чувствительности измерений с помощью этих наборов. Набор Presage ST2 Assay в несколько раз более чувствителен, что позволяет проводить точные измерения ST2 внутри всего диапазона физиологических концентраций. Кроме того, на измерения с помощью Presage ST2 Assay не влияют потенциально мешающие субстанции, например, гепарин. Низкий коэффициент вариации измерения sST2 у отдельно взятого пациента позволяет использовать этот маркер для точных серийных измерений [52].

Таким образом, в настоящее время sST2 — единственный новый кардиоспецифический биомаркер, одобренный FDA и предназначенный для диагностики как острой, так и хронической СН [42].

Галектин-3

Галектин-3 как биомаркер, обладающий прогностическими свойствами в отношении хронической СН, одобрен FDA в 2010г [53]. Необходимо отметить, что это один из немногих маркеров, свойства которого в отношении прогноза ССЗ уточняются и после одобрения FDA, что связано с противоречивыми результатами клинических испытаний. Однако, несмотря на это, галектин-3 уже применяются для более точного прогноза осложнений у больных с СН и подбора оптимальной персонализированной терапии в случае, если у пациента наблюдается повышенный уровень этого маркера.

Причина, по которой галектин-3 исследуется в качестве кардиоспецифического биомаркера, связана с его биохимическими свойствами. Так, было показано, что галектин-3 стимулирует пролиферацию сердечных фибробластов, в результате чего происходит интенсивное отложение коллагена I типа с последующим формированием миокардиального фиброза и ремоделированием сердца [54].

Галектин-3 — белок, относящийся к семейству лектинов, β-галактозид-связывающих белков, которые объединены на основании гомологии их углевод-распознающего домена и названы так, благодаря их родству к β-галактозидам [55]. Галектин-3 локализуется, в основном, в цитоплазме, но способен проникать и в клеточное ядро, экспрессироваться на клеточной поверхности, а также секретироваться в кровь и мочу. При исследовании гипертрофированного сердца крыс методами иммуногистохимии и конфокальной микроскопии было установлено, что галектин-3, как правило, локализуется в фибробластах и макрофагах миокардиального матрикса [56]. Повышенный синтез галектина-3 отмечается при прогрессировании заболеваний сердца, как у экспериментальных животных (мышей), так и у человека [57]. Галектин-3 выполняет ряд важных функций, участвуя в поддержании иммунитета и регулируя многие биологические процессы, в т.ч. клеточный рост, апоптоз, сплайсинг пре-мРНК, клеточную дифференцировку и трансформации, а также стимулируя развитие фиброза.

В ряде исследований было показано, что галектин-3 можно использовать в качестве прогностического или диагностического маркера ряда ССЗ, онкологических заболеваний, патологии почек [58].

Важную роль галектин-3 играет в развитии СН. Форма СН с повышенным уровнем галектина-3 (галектин-3-опосредованная) ассоциирована с прогрессированием фиброза и повышением жесткости миокарда, что сопровождается нарушением его насосной функции. Несмотря на то, что роль галектина-3 в развитии СН была впервые показана в 2004г, наборы реагентов для определения галектина-3 в сыворотке/плазме крови были одобрены FDA совсем недавно.

Повышенный уровень галектина-3 обнаруживается практически при всех видах сердечной патологии, а в случае СН его прогностическая значимость в отношении исходов заболеваний исследуется особенно интенсивно. Поскольку галектин-3 представляет собой маркер фиброза и воспаления, вовлеченных в патогенез СН, он обладает предикторными свойствами в отношении заболеваемости и смертности от СН, однако в силу различий в дизайне отдельных исследований, до сих пор остается неясным, можно ли считать галектин-3 ФР СН [59]. Согласно результатам двух метаанализов, повышенная экспрессия галектина-3 ассоцииро-

вана со смертью в результате острой и хронической СН. Однако этим выводам противоречат результаты другого масштабного анализа, в котором не удалось выявить связи галектина-3 с риском смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти, особенно при учете определенных клинических факторов, таких как скорость клубочковой фильтрации (СКФ), фракция выброса (ФВ) ЛЖ и уровень NT-proBNP [60].

И, тем не менее, в пользу галектина-3, как ФР ССЗ, свидетельствует большое количество клинических данных. Так, в продолжающемся Фремингемском исследовании было показано, что галектин-3 в высокой концентрации является независимым ФР смерти и повышенного риска в отношении СН [61]. Кроме того, было показано, что у пациентов с СН и ИБС сывороточный уровень галектина-3 был повышен и являлся независимым ФР смерти от всех причин и повторной госпитализации. Уровень галектина-3 показал значимую взаимосвязь с осложнениями СН у пациентов с сохранной ФВ [62, 63].

Чтобы прийти к выводу относительно надежности прогностических свойств галектина-3, был проведен анализ 1603 научных публикаций из различных научных баз данных, большая часть которых опубликована между 2012г и 2013г. Из них лишь 27 соответствовали различным критериями надежности и были выбраны для анализа целостной картины [60]. По результатам этого анализа сделано заключение, что галектин-3 в высокой концентрации положительно коррелирует с возрастом, индексом массы тела, со сниженной СКФ и более низкой ФВ ЛЖ, но с более высокой концентрацией NT-proBNP. Несмотря на то, что во всех исследованиях отмечается связь галектина-3 с повышенным риском смерти в одномерном анализе, при введении поправок на различные ассоциированные с исходами параметры, такие как объем ФВ ЛЖ, СКФ и фактор дифференцировки-15 (GDF-15; Growth differentiation factor-15), в многомерном анализе галектин-3 теряет свойства предиктора смерти от всех причин, что, конечно, ограничивает его прогностические свойства [63]. Галектин-3 не превосходит по предсказательным свойствам NT-proBNP, BNP, sST2 и GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15) в отношении прогноза смертности. Однако определение уровня галектина-3 может служить полезным дополнением в прогнозе исходов при СН с учетом совокупности всех факторов.

Суммируя свойства галектина-3 как биомаркера, можно сделать следующие выводы: галектин-3 представляет собой новый циркулирующий биомаркер, который широко исследуется с точки зрения его роли в развитии фиброза и ремоделирования сердца. Прогностические свойства галектина-3 в отношении риска смерти от всех причин пока нельзя считать доказанными, поскольку они статистически не подтверждаются при введении попра-

вок на другие ассоциированные с исходами факторы, в т.ч. почечную функцию, уровень NT-proBNP, ФВ ЛЖ.

Задача настоящих и будущих клинических исследований состоит в том, чтобы определить целесообразность количественного определения галектина-3 в качестве кардиоспецифического биомаркера и исследовать его роль не только при сердечной патологии, но и в отношении оценки функции СН [60].

Ишемией модифицированный альбумин (ИМА — ischemia-modified albumin)

ИМА — это альбумин, у которого в результате контакта циркулирующего альбумина с ишемизированной тканью сердца, т.е. в условиях ишемии миокарда, происходит N-концевая модификация молекулы [64].

В 2008г FDA одобрила ИМА, как новый диагностический маркер ранней стадии ишемии миокарда у пациентов с ОКС [65], поскольку определение его концентрации в сыворотке крови позволяет существенно улучшить диагностику ишемии у больных ССЗ в ранние сроки, т.е. в отсутствие изменений на ЭКГ и повышения уровня маркеров некроза миокарда. Диагностика ишемии миокарда остается проблемой современной экстренной кардиологии, поэтому оценка уровня определенных циркулирующих биомаркеров представляет собой хорошую альтернативу клинико-инструментальным методам и нагрузочным пробам хотя бы потому, что они дешевле и позволяют быстро получить результат [64]. Действительно, возможность получения диагностической информации на ранних стадиях заболевания, т.е. до появления изменений на ЭКГ и повышения уровня маркеров некроза миокарда, можно считать достоинством этого маркера, а в совокупности с данными ЭКГ и измерением уровня сердечного тропонина, ИМА способствует исключению ОКС на самой ранней стадии.

Согласно имеющимся данным, ИМА показал себя как независимый предиктор краткосрочного и отдаленного прогноза осложнений и исходов у пациентов со стенокардией [66-68]. Более того, он может найти применение в кардиореабилитологии больных ИБС, когда необходимо быстро и надежно выявлять ишемическое повреждение миокарда на ранних сроках для оценки безопасности выбранного режима физических тренировок у больных ИБС [69]. Изменения концентрации ИМА, свидетельствующие об ишемии, спровоцированной процедурой ангиопластики коронарных артерий, могут стать обоснованием еще одной диагностической ниши для этого биомаркера [70]. Хотя указанный маркер и был одобрен FDA в качестве потенциально значимого показателя дифференциальной диагно-

Таблица 1

Кардиоспецифические биомаркеры, одобренные FDA, ассоциированные с ними заболевания, патологические состояния и сердечно-сосудистая смертность. Расстановка сил на 2020г (таблица 1 обобщает I и II части обзора)

N	ID	Биомаркер	Сердечно-сосудистые события				Воспаление	ХОБЛ
			ИМ	СН	Коронарный атеросклероз	Миокардиальный фиброз		
1	TnT	Тропонин T	Очень тесная связь	Слабая, но значимая связь	Умеренная связь			
2	TnI	Тропонин I	Очень тесная связь	Слабая, но значимая связь	Умеренная связь			
3	BNP	Мозговой натрийуретический пептид		Очень тесная связь	Умеренная связь	Умеренная связь		
4	NT-proBNP	N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида		Очень тесная связь	Умеренная связь	Умеренная связь		
5	sST2	Растворимый супрессор туморогенеза-2		Очень тесная связь	Умеренная связь	Умеренная связь	Умеренная связь	
6	Galectin-3	Галектин-3		Слабая, но значимая связь	Умеренная связь	Умеренная связь		
7	Fb	Фибриноген			Умеренная связь	Умеренная связь	Умеренная связь	
8	CRP	C-реактивный белок			Умеренная связь	Умеренная связь	Умеренная связь	
9	Lp-PLA2	Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A ₂			Умеренная связь	Умеренная связь		
10	IMA	Ишемией модифицированный альбумин	Умеренная связь		Умеренная связь	Умеренная связь		
11	AST	Аспартатаминотрансфераза					Умеренная связь	
12	LDH	Лактатдегидрогеназа					Умеренная связь	
13	CK-MB	Изоформа креатинкиназы MB	Умеренная связь					
14	Myoglobin	Миоглобин	Умеренная связь				Умеренная связь	

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Цветовой индикатор тесноты связи биомаркера и сердечно-сосудистого события

	Очень тесная связь
	Тесная связь
	Умеренная связь
	Слабая, но значимая связь

стики ОКС и загрудинной боли неишемического происхождения, в последнее время надежность этого диагностического теста подвергается критическому анализу. У пациентов с острым ИМ отмечается быстрый подъем сывороточного уровня жирных кислот, которые практически полностью связываются с альбумином, что вызывает конформационные изменения IMA, аналогичные N-концевой модификации вследствие ишемии сердца; это и приводит к искажению результата тестирования за счет снижения сродства анализируемого биомаркера к кобальту и повышению ложноположительных результатов [64]. Много вопросов остается и в оценке специфичности IMA, как биомаркера: например, увеличение его концентрации обнаруживается при неуточненных болях в области грудной клетки.

Таким образом, IMA — относительно новый маркер, поэтому сохраняющаяся некоторая неопределенность в его диагностических возможностях вполне объяснима. Механизм образования IMA

и структура анализируемой молекулы также пока полностью не изучены. Тем не менее, измерение IMA представляется актуальным клиническим маркером, который можно использовать для диагностики пациентов с подозрением на ишемию миокарда [64].

Комбинация кардиоспецифических маркеров в прогнозе ИМ

Как было отмечено в первой части обзора, комбинация биомаркеров зачастую более эффективна в отношении диагностики того или иного заболевания, чем отдельно взятый биомаркер, тем более тот, который с течением времени и появлением новых биомаркеров, отходит на второй план или вовсе сходит с арены клинико-лабораторных действий. Так, было показано, что кардиоспецифические биомаркеры, одни из которых, такие как cTnI, и NT-proBNP, находятся на пике востребованности, а другие, такие как изоформа креатинкиназы MB (CK-MB) и миоглобин, уже отошли в тень, взятые в комбинации, прогнозируют ИМ с точностью

до 92,79%. Комбинация указанных маркеров может внести существенный вклад в раннюю диагностику ИМ и, таким образом, снизить смертность от этого заболевания [71].

Заключение

С внедрением в научную практику высокотехнологических методов исследования, таких как масс-спектрометрия, совмещенная с газовой хроматографией, микрочиповых и мультиплексных технологий, число разнообразных соединений, претендующих на роль биомаркеров, растет в геометрической прогрессии. При этом, как показывает статистика, прирост валидированных биомаркеров не соответствует стремительному росту числа маркеров-кандидатов. Тем не менее, преодолевая трудности валидации, в широкую клиническую практику

приходят новые биомаркеры, часто более эффективные, чем ранее внедренные, дополняют их диагностическую значимость или полностью вытесняют старые биомаркеры. Поэтому для специалиста важно отслеживать расстановку сил в палитре новых и старых валидных биомаркеров для их эффективного применения в дополнении к клиническому сценарию и оценке прогнозов, а также персонализации терапевтических подходов. Для удобства читателя расстановка сил в палитре новых и старых биомаркеров, рассмотренных в обеих частях предлагаемого обзора, проиллюстрирована в обобщающей таблице 1.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Barker PE. Cancer biomarker validation: standards and process: roles for the National Institute of Standards and Technology (NIST). *Ann NY Acad Sci.* 2003;983:142-50. doi:10.1111/j.1749-6632.2003.tb05969.x.
- Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease. Molecular basis and practical considerations. *Circulation.* 2006;113:2335-62. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.482570.
- Filatov VL, Katrukha AG, Bulargina TV, et al. Troponin: structure, properties, and mechanism of functioning. *Biochemistry (Mosc).* 1999;64(9):969-85.
- Anderson NL. The clinical plasma proteome: a survey of clinical assays for proteins in plasma and serum. *Clin Chem.* 2010. 56(2):177-85. doi:10.1373/clinchem.2009.126706.
- McRae AD, Innes G, Graham M, et al. Undetectable concentrations of a Food and Drug Administration-approved high-sensitivity cardiac troponin T assay to rule out acute myocardial infarction at emergency department arrival. *Acad Emerg Med.* 2017;24(10):1267-77. doi:10.1111/acem.13229.
- Gilstrap LG, Wang TJ. Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention: an update. *Clin Chem.* 2012;58(1):72-82. doi:10.1373/clinchem.2011.165712.
- Christenson RH, Phillips D. Sensitive and high sensitivity next generation cardiac troponin assays: More than just a name. *Pathology.* 2011;43:213-9. doi:10.1097/PAT.0b013e328343762d.
- Scirica BM. Acute coronary syndrome: Emerging tools for diagnosis and risk assessment. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1403-15. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.071.
- Danese E, Montagnana M. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016;4(10):194. doi:10.21037/atm.2016.05.19.
- Sandoval Y, Nowak R, deFilippi C, et al. Myocardial infarction risk stratification with a single measurement of high-sensitivity troponin I. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(3):271-82. doi:10.1016/j.jacc.2019.05.058.
- de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA.* 2010;304(22):2503-12. doi:10.1001/jama.2010.1768.
- deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA.* 2010; 304(22):2494-502. doi:10.1001/jama.2010.1708.
- Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(5):1069-77. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303284.
- Ndrepepa G, Braun S, Schuijs S, et al. High-sensitivity troponin T level and angiographic severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2011;108. doi:10.1016/j.amjcard.2011.04.012.
- Oemrawsingh RM, Cheng JM, Garcia-Garcia HM, et al. High-sensitivity troponin T in relation to coronary plaque characteristics in patients with stable coronary artery disease; results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis.* 2016;247. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.012.
- Daniels L, Clopton P, deFilippi C, et al. Serial measurement of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T for cardiovascular disease risk assessment in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J.* 2015;170(6):1170-83. doi:10.1016/j.ahj.2015.09.010.
- Tanglay Y, Twerenbold R, Lee G, et al. Incremental value of a single high-sensitivity cardiac troponin I measurement to rule out myocardial ischemia. *Am J Med.* 2015;128(6):638-46. doi:10.1016/j.amjmed.2015.01.009.
- Marche FF, Baumgärtner C, Biener M, et al. Comparative accuracy of NT-proBNP and MR-proANP for the diagnosis of acute heart failure in dyspnoeic patients. *ESC Heart Fail.* 2017;4:232-40. doi:10.1002/ehf2.12150.
- Lumsden NG, Khambata RS, Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide (CNP): cardiovascular roles and potential as a therapeutic target. *Curr Pharm Des.* 2010;16(37):4080-8. doi:10.2174/138161210794519237.
- Gaggin HK, Januzzi JL Jr. The past, the present, and the future of natriuretic peptides in the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J. Suppl.* 2018;20:G11-20. doi:10.1093/eurheartj/suy024.
- Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(3):261-8. doi:10.1016/j.ejheart.2004.01.004.
- Semenov A, Katrukha A. Different susceptibility of B-type natriuretic peptide (BNP) and BNP precursor (proBNP) to cleavage by neprilysin: The N-Terminal part does matter. 2016. *Clin Chem.* 2016;62(4):617-22. doi:10.1373/clinchem.2016.25452.4.
- van Hateren AA, Kleefstra N, Groenier KH, et al. Comparison of midregional Pro-A-type natriuretic peptide and the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting mortality and cardiovascular events. *Clin Chem.* 2012;58(1):293-7. doi:10.1373/clinchem.2011.166348.
- Cui K, Huang W, Fan J, et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide is a superior biomarker to N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure patients with preserved ejection fraction. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(36):e12277. doi:10.1097/MD.00000000000012277.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):803-69. doi:10.1093/eurjhf/hfs105.
- Melander O, Newton-Cheh C, Agren P, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA.* 2009;302:49-57. doi:10.1001/jama.2009.943.
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2004;350:655-6. doi:10.1056/NEJMoa031994.
- Footo RS, Pearlman JD, Siegel AH, et al. Detection of exercise-induced ischemia by changes in B-type natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1980-7. doi:10.1016/j.jacc.2004.08.045.
- Weber M, Mitrovic V, Hamm C. B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide — diagnostic role in stable coronary artery disease. *Belgrade Satellite Symposium. Exp Clin Cardiol.* 2006;11(2):99-101.
- McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE, et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. *Heart.* 2001;86(1):21-6. doi:10.1136/heart.86.1.21.

31. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891-975. doi:10.1002/ehfj.592.
32. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-239. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.019.
33. Weber M, Dill T, Arnold R, et al. N-terminal b-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris. *Am Heart J.* 2004;148(4):612-20. doi:10.1016/j.ahj.2004.04.021.
34. Wolber T, Maeder M, Rickli H, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide used for the prediction of coronary artery stenosis. *Eur J Clin Invest.* 2007;37(1):18-25. doi:10.1111/j.1365-2362.2007.01731.x.
35. Gupta DK, Daniels LB, Cheng S, et al. Differences in Natriuretic peptide levels by race/ethnicity (From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol.* 2017;120(6):1008-15. doi:10.1016/j.amjcard.2017.06.030.
36. Liu CY, Heckbert SR, Lai S, et al. Association of elevated NT-proBNP with myocardial fibrosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(25):3102-09. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.044.
37. Matsushita K, Kwak L, Yang C, et al. High-sensitivity cardiac troponin and natriuretic peptide with risk of lower-extremity peripheral artery disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Eur Heart J.* 2018;39(25):2412-9. doi:10.1093/eurheartj/ehy106.
38. Mueller T, Jaffe AS. Soluble ST2 — analytical considerations. *Am J Cardiol.* 2015;115(7):8B-21B. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.035.
39. Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS Lett.* 1989;258:301-4. doi:10.1016/0014-5793(89)81679-5.
40. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer G, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation.* 2002;106(23):2961-6. doi:10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9.
41. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity.* 2005;23(5):479-90. doi:10.1016/j.immuni.2005.09.015.
42. Maisel AS, Di Somma S. Do we need another heart failure biomarker: focus on soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2). *Eur Heart J.* 2017;38:2325-32. doi:10.1093/eurheartj/ehw462.
43. Tung Y, Chu P-H. Soluble ST2: A Novel Prognostic Biomarker of Heart Failure. *Acta Cardiol Sin.* 2014;30:501-3.
44. Daniels LB, Bayes-Genis A. Using ST2 in cardiovascular patients: a review. *Futur Cardiol.* 2014;10:525-39. doi:10.2217/fca.14.36.
45. Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:607-13. doi:10.1016/j.jacc.2007.05.014.
46. Lassus J, Gayat E, Mueller C, et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on acute heart failure (MOCA) Study. *Int J Cardiol.* 2013;168:2186-94. doi:10.1016/j.ijcard.2013.01.228.
47. Ky B, French B, McCloskey K, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011;4(2):180-7. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223.
48. Dieplinger B, Egger M, Haltmayer M, et al. Increased soluble ST2 predicts long-term mortality in patients with stable coronary artery disease: results from the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *Clin Chem.* 2014;60(3):530-40. doi:10.1373/clinchem.2013.209858.
49. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest.* 2007;117(6):1538-49. doi:10.1172/JCI30634.
50. Ciccone MM, Cortese F, Gesimalo M, et al. A novel cardiac biomarker: ST2: a review. *Molecules.* 2013;18(12):15314-28. doi:10.3390/molecules181215314.
51. Mueller T, Dieplinger B. The Presage(®) ST2 Assay: analytical considerations and clinical applications for a high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2. *Expert Rev Mol Diagn.* 2013;13(1):13-30. doi:10.1586/erm.12.128.
52. Wu AH, Wians F, Jaffe A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: implication on interpretation of test results. *Am Heart J.* 2013;165:995-9. doi:10.1016/j.ahj.2013.02.029.
53. Substantial equivalence determination decision summary. Review memorandum K093758. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K093758.pdf.
54. De Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2010;7:1-8. doi:10.1007/s11897-010-0004-x.
55. Argüeso P, Panjwani N. Focus on molecules: Galectin-3. *Exp Eye Res.* 2011;92:2-3. doi:10.1016/j.exer.2010.11.009.
56. Leffler H, Carlsson S, Hedlund M, et al. Introduction to galectins. *Glycoconj J.* 2004;19:433-40. doi:10.1023/B:GLYC.0000014072.34840.04.
57. De Boer RA, Voors AA, Muntendam P, et al. Galectin-3: A novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:811-7. doi:10.1093/eurjhf/hfp097.
58. Dong R, Zhang M, Hu Q, et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *Int J Mol Med.* 2018;41:599-614. doi:10.3892/ijmm.2017.3311.
59. Chen A, Hou W, Zhang Y, et al. Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015;182:168-70. doi:10.1016/j.ijcard.2014.12.137.
60. Srivatsan V, George M, Shanmugam E. Utility of galectin-3 as a prognostic biomarker in heart failure: Where do we stand? *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22:1096-110. doi:10.1177/2047487314552797.
61. Ho JE, Liu C, Lyass A, et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1249-56. doi:10.1016/j.jacc.2012.04.053.
62. Yu X, Sun Y, Zhao Y, et al. Prognostic value of plasma galectin-3 levels in patients with coronary heart disease and chronic heart failure. *Int Heart J.* 2015;56:314-8. doi:10.1536/ihj.14-304.
63. De Boer RA, Lok DJA, Jaarsma T, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med.* 2011;43:60-8. doi:10.3109/07853890.2010.538080.
64. Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2009;24(4):333-41. doi:10.2133/dmpk.24.333.
65. Montagnana M, Lippi G, Salvagno GL, et al. Reference ranges and diagnostic thresholds of laboratory markers of cardiac damage and dysfunction in a population of apparently healthy black Africans. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(5):714-6. doi:10.1515/cclm.2008.130.
66. Kalay N, Cetinkaya Y, Basar E, et al. Use of ischemia-modified albumin in diagnosis of coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2007;18(8):633-7. doi:10.1097/MCA.0b013e3282f0907b.
67. Wudkowska A, Goch J, Goch A. Ischemia-modified albumin in differential diagnosis of acute coronary syndrome without ST elevation and unstable angina pectoris. *Kardiol Pol.* 2010;68(4):431-7.
68. Aydin S, Ugur K, Aydin S, et al. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:1-10. doi:10.2147/VHRM.S166157.
69. Lyamina NP, Karpova E. S. Pretendenty markers of efficacy and safety of cardiac rehabilitation physical patients with coronary heart disease. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy.* 2016;5-1:54-60. (In Russ.) 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.
70. Yang G, Zhou Y, He H, et al. Ischemia-Modified Albumin, a Novel Predictive Marker of In-Hospital Mortality in Acute Aortic Dissection Patients. *Front Physiol.* 2019;10:1253. doi:10.3389/fphys.2019.01253.
71. Fan JM, Ning X, Li S, et al. Clinical value of combined detection of CK-MB, MYO, cTnI and plasma NT-proBNP in diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Lab.* 2017;63(3):427-3. doi:10.7754/Clin.Lab.2016.160533.