

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЙ МЕДИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Магістерська робота

за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування»

**на тему: КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ В ОЦІНЦІ
СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ІНФАРКТУ МІОКАРДА**

Виконала: студентка 2 курсу, групи 4-24-089

4 медичного факультету,

224 «Технології медичної діагностики та
лікування»

Асланович Альона Андріївна

Керівник д.мед. н., проф. Тюпка Т.І.

Рецензент д.мед. н., проф.Березнякова М.Є.

Харків 2026

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	3
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ОСНОВИ ТА ОЦІНКА РИЗИКУ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ІНФАРКТІ МІОКАРДА	8
1.1 Визначення поняття та етіологія процесу	8
1.2 Клінічна класифікація та патофізіологічні основи	12
1.3 Діагностика	20
1.4 Оцінка ризику виникнення та тяжкості перебігу за прогностичними шкалами.....	22
1.5 Висновки за розділом 1	24
РОЗДІЛ 2. ПРОГНОСТИЧНА ТА ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ З ІНФАРКТМ МІОКАРДА.....	27
2.1 Біомаркери запалення	27
2.2 Біомаркери нейрогормональної активації	34
2.3 Біомаркери некрозу міокарда.....	38
2.4 Біомаркери ремоделювання серця.....	46
2.5. Вазоактивні біомаркери.....	51
2.6 Висновки за розділом 2	55
ВИСНОВКИ.....	57
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	59

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКШ — аортокоронарне шунтування

АТ — артеріальний тиск

ГКС — гострий коронарний синдром

ГІМ — гострий інфаркт міокарда

ГСН — гостра серцева недостатність

ДІК — дистанційне ішемічне кондиціювання

ЕКГ — електрокардіографія / електрокардіограма

ЕхоКГ — ехокардіографія

ЗС — загальна смертність

ІМ — інфаркт міокарда

ІХС — ішемічна хвороба серця

КФК-МВ — МВ-фракція креатинфосфокінази

ЛШ — лівий шлуночок

СК — сечова кислота

ФВ ЛШ — фракція викиду лівого шлуночка

ЧКВ — черезшкірне коронарне втручання

ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів

BNP — натрійуретичний пептид типу В

cMyBP-C — серцевий міозин-зв'язуючий білок С

hs-cTn — високочутливий серцевий тропонін

IL-33 — інтерлейкін-33

MACE — великі несприятливі серцево-судинні події (Major Adverse Cardiovascular Events)

MMP-9 — матриксна металопротеїназа-9

NPY — нейропептид Y

NRG-1 — нейрегулін-1

NT-proBNP — N-кінцевий фрагмент попередника натрійуретичного пептиду типу B

RIC — дистанційне ішемічне кондиціювання (Remote Ischemic Conditioning)

sST2 — розчинний білок-інгібітор пухлиноутворення-2

STEMI — інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST (ST-segment Elevation Myocardial Infarction)

ВСТУП

Актуальність теми: Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) продовжує залишатися найбільш значущим викликом для сучасної кардіології та системи охорони здоров'я у всьому світі. Незважаючи на значний прогрес у реваскуляризації та фармакотерапії, ГІМ посідає провідні позиції у структурі смертності та стійкої інвалідності. Згідно зі Звітом Проєкту Атлас Європейського товариства кардіологів (ESC) за 2023 рік, серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються найпоширенішою причиною смерті в країнах-членах ESC, спричиняючи понад 3 мільйони летальних випадків щорічно. [1]

Особливої актуальності проблема набуває в контексті ішемічної хвороби серця (ІХС), яка є основним чинником смертності від ССЗ і визначає високе навантаження на систему охорони здоров'я. За даними ESC Atlas 2023, Україна, поряд із Киргизстаном та Молдовою, належить до країн із найвищими стандартизованими за віком коефіцієнтами смертності (ASMR) від ІХС у регіоні ESC: 963,8 на 100 тисяч населення серед чоловіків та 626,4 серед жінок. У той час як у більшості країн із високим доходом ASMR від ІХС знижується, в Україні у період з 1990 по 2021 рік цей показник зріс на 29% серед чоловіків та на 27% серед жінок. Ця тенденція, а також той факт, що 62% потенційних років життя, втрачених через ІХС, підкреслює критичну необхідність посилення діагностичних та прогностичних інструментів. [1]

Клініко-лабораторна діагностика набуває вирішального значення для своєчасного надання допомоги, точної постановки діагнозу та всебічної оцінки ступеня тяжкості ІМ. Впровадження високочутливих аналізів на серцевий тропонін (hs-cTn) стало справжньою революцією, оскільки їхня чутливість дозволяє виявляти навіть мінімальне ураження серця, оцінювати міокардальний стрес та ідентифікувати пацієнтів із хронічним пошкодженням міокарда. Однак, допомога лабораторної діагностики не закінчується на виявленні лише некрозу. Визначення окремих біомаркерів дозволяє оцінювати

важливі патофізіологічні процеси, що визначають тяжкість стану пацієнта: збільшення розтягнення міокарда, окислювальний стрес та системне запалення. [2] Відстеження цих динамічних показників є незамінною основою для індивідуалізованого прогнозування. Таким чином, подальше поглиблення лабораторних досліджень та розробка мультимаркерної стратегії є важливим завданням для покращення клінічних результатів та зниження смертності пацієнтів з ГІМ.

Мета роботи: провести комплексний аналіз клініко-лабораторних показників для оцінки ступеня тяжкості та прогнозування перебігу інфаркту міокарда, а також обґрунтувати діагностичну значущість мультимаркерного підходу у виявленні ранніх ускладнень та патологічного ремоделювання серця.

Завдання роботи:

1. Проаналізувати сучасні погляди на епідеміологію, патогенез та клінічні форми інфаркту міокарда як основу для формування діагностичного алгоритму.
2. Систематизувати дані щодо застосування прогностичних шкал (GRACE, TIMI, Killip) у стратифікації ризику та визначенні ступеня тяжкості стану пацієнтів.
3. Здійснити комплексний аналіз діагностичної цінності біомаркерів некрозу (тропоніни, КФК-МВ) та показників міокардального стресу (NT-proBNP) у госпітальний період.
4. Оцінити прогностичну роль новітніх маркерів (sST2, нейрегулін-1, нейропептид Y) у прогнозуванні ризику розвитку серцевої недостатності та фатальних аритмій.
5. Обґрунтувати наукові рекомендації щодо оптимізації лабораторного моніторингу пацієнтів з інфарктом міокарда для підвищення ефективності персоналізованої терапії.

Об'єкт дослідження: гострий інфаркт міокарда (з підйомом та без підйому сегмента ST) та пов'язані з ним порушення функціонального стану серцево-судинної системи.

Предмет дослідження: діагностична та прогностична значущість сучасних лабораторних маркерів (некрозу, запалення, фіброзу та нейрогуморальної активації) в оцінці ступеня тяжкості та прогнозуванні перебігу захворювання.

Магістерська робота складається зі вступу, двох розділів, загальних висновків та списку використаних джерел. Загальний обсяг роботи становить **70** сторінок. Список літератури налічує **122** найменування.

РОЗДІЛ 1

КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ОСНОВИ ТА ОЦІНКА РИЗИКУ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ІНФАРКТІ МІОКАРДА

1.1. Визначення поняття та етіологія процесу

Протягом середини ХХ століття світова медицина зіткнулася з серйозною проблемою: відсутність єдиних критеріїв діагностики інфаркту міокарда призводила до значних розбіжностей у статистиці та лікувальній практиці. Усвідомлення необхідності створення «спільної мови» для фахівців різних країн спонукало робочі групи Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у 1950–1970-х роках розробити перші офіційні дефініції патології. На той час ці параметри базувалися переважно на аналізі електрокардіограми (ЕКГ) і призначалися здебільшого для епідеміологічного контролю захворюваності. [3]

Проте з розвитком клінічної науки стало очевидним, що оцінки лише електричної активності серця недостатньо для формування повної картини. Впровадження високочутливих біомаркерів змусило провідні кардіологічні спільноти — Європейське товариство кардіологів (ESC), Американський коледж кардіології (ACC) та Американську асоціацію серця (AHA) — переглянути існуючі підходи. Це призвело до появи концепції «Універсального визначення», яка пройшла кілька етапів еволюції. [4] У 2007 році була представлена класифікація з п'яти підтипів ІМ, а пізніше, у 2012 та 2018 роках, діагностичні критерії були деталізовані з урахуванням специфіки інтервенційних втручань та нових лабораторних можливостей. [5]

Сучасний етап базується на Четвертому універсальному визначенні інфаркту міокарда (ЧУВІМ, 2018). Згідно з цим консенсусом, термін «гострий інфаркт міокарда» слід використовувати виключно за умови підтвердження гострого пошкодження міокарда у поєднанні з клінічними доказами ішемії. Ключовим параметром є виявлення динаміки серцевого тропоніну (сТn) — його

зростання та/або падіння, де хоча б один показник перевищує 99-й перцентиль верхньої референтної межі. Крім лабораторних даних, для верифікації діагнозу обов'язковою є наявність хоча б однієї з наступних ознак:

- типові симптоми ішемії міокарда;
- нові ішемічні зміни на ЕКГ або формування патологічних зубців Q;
- візуалізаційні докази нової втрати життєздатного міокарда або нові порушення регіональної скоротливості за ішемічним типом;
- ідентифікація коронарного тромбу під час ангіографії або патологоанатомічного дослідження. [6]

Варто наголосити, що хоча пошкодження міокарда, яке фіксується за допомогою підвищеного рівня серцевого тропоніну, є обов'язковою умовою для діагностики ІМ, воно також може виступати як самостійний клінічний стан. Для остаточної верифікації саме інфаркту результати аналізу на біомаркери повинні обов'язково доповнюватися вищезазначеними ознаками ішемії. [6]

ЧУВІМ акцентує увагу на тому, що неішемічне пошкодження кардіоміоцитів часто розвивається вторинно на тлі низки патологій, зокрема міокардиту, або системних захворювань, таких як ниркова недостатність. [7] У зв'язку з цим, при виявленні підвищених значень сТп пріоритетною є диференціація між неішемічними процесами та специфічними підтипами ІМ. За відсутності об'єктивних підтверджень ішемії, згідно з актуальним консенсусом, встановлюється діагноз пошкодження міокарда. Даний висновок підлягає перегляду, якщо подальше обстеження виявить критерії інфаркту. Таким чином, сучасний підхід базується на чіткій клінічній сепарації ішемічних та неішемічних станів для забезпечення максимальної точності діагностики.

Розуміння клінічних критеріїв ІМ нерозривно пов'язане з аналізом причин його виникнення, оскільки розвиток даної патології у переважній більшості випадків є результатом кумулятивного впливу факторів ризику, що призводять до ішемічної хвороби серця. Згідно з даними масштабного міжнародного багатоцентрового дослідження «випадок-контроль» INTERHEART, понад 90%

випадків гострого ІМ зумовлені модифікованими чинниками — тобто станами та звичками, що піддаються медикаментозній або поведінковій корекції. Ці фактори мають універсальне значення незалежно від географічного регіону чи етнічної приналежності пацієнта. [8;9]

До переліку основних показників, що мають доведений вплив на розвиток захворювання, належать:

- Тютюнопаління та дисліпідемія: аномальний ліпідний профіль, зокрема підвищене співвідношення аполіпопротеїнів ApoB/ApoA1, продемонстрували найсильніший кореляційний зв'язок із виникненням гострого ІМ.
- Артеріальна гіпертензія та цукровий діабет: ці патологічні стани значно підвищують ризик ішемії, причому їхній негативний вплив статистично частіше спостерігається серед жіночої популяції.
- Абдомінальне ожиріння: критичним маркером вважається співвідношення об'єму талії до стегон, що перевищує 0,90 для чоловіків та 0,85 для жінок.
- Психосоціальні аспекти: депресивні стани, хронічний та фінансовий стрес, а також значущі негативні життєві події (втрата роботи, сімейні конфлікти) є самостійними тригерами розвитку серцево-судинних подій.
- Спосіб життя та раціон: недостатнє щоденне споживання овочів і фруктів у поєднанні з низькою фізичною активністю суттєво знижують адаптаційні можливості серцево-судинної системи.
- Вживання алкоголю: продемонструвало специфічний зв'язок — при помірному вживанні відмічався певний захисний ефект, який був більш вираженим у жінок. [8;9]

Окрім класичних чинників, суттєва роль у верифікації серцево-судинних ризиків належить рівню гомоцистеїну в плазмі крові. Його надмірна концентрація розглядається як незалежний маркер пошкодження ендотелію, що, проте, піддається терапевтичній корекції за допомогою фолієвої кислоти та вітамінів групи В (В6, В12). [10]

Поряд із модифікованими чинниками, вагому роль відіграють немодифіковані фактори ризику, які формують базову схильність пацієнта до серцево-судинних захворювань. Насамперед це похилий вік та стать, оскільки у чоловіків ІМ, як правило, маніфестує у більш ранній період життя. Вагомим чинником залишається генетична схильність: ризик розвитку патології значно зростає за наявності в анамнезі родичів першого ступеня спорідненості серцево-судинних подій, що відбулися у віці до 50 років. [9;11] На сучасному етапі роль специфічних генетичних локусів, які підвищують індивідуальну вразливість до виникнення ІМ, залишається предметом інтенсивних наукових пошуків. [12;13]

Отже, сучасне розуміння інфаркту міокарда базується на тісному взаємозв'язку між чіткими діагностичними критеріями та багатогранним етіологічним профілем пацієнта. Поєднання об'єктивних маркерів ішемії з аналізом індивідуальної сукупності чинників ризику дозволяє не лише вчасно верифікувати патологічний стан, а й оцінити вектори його подальшого розвитку. Розуміння того, що переважна більшість випадків ІМ зумовлена факторами, які піддаються корекції, відкриває широкі перспективи для розробки персоналізованих стратегій профілактики. Водночас складність взаємодії генетичної схильності та зовнішніх впливів підкреслює необхідність глибшого вивчення внутрішніх механізмів пошкодження міокарда, що становить основу для подальшого патофізіологічного аналізу даної патології.

1.2 Клінічна класифікація та патофізіологічні основи

У клінічній практиці первинна стратифікація пацієнтів із підозрою на гостру ішемію міокарда базується на даних електрокардіографічного дослідження. Це має вирішальне значення для негайного вибору тактики реперфузійної терапії. Пацієнти, які мають характерний дискомфорт у грудній клітці або інші ішемічні симптоми у поєднанні з новими елевациями сегмента ST у двох суміжних відведеннях, класифікуються як особи з інфарктом

міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI). Також до еквівалентів STEMI сьогодні відносять елевацію сегмента ST у відведенні aVR зі специфічними патернами реполяризації та нову блокаду правої ніжки пучка Гіса зі специфічними змінами. [6]

На противагу цьому, випадки без підйому сегмента ST, але з наявними біохімічними маркерами некрозу, визначаються як інфаркт міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI). [6] Обидві ці категорії разом із нестабільною стенокардією об'єднуються під загальною концепцією гострого коронарного синдрому (ГКС).

Окрім ЕКГ-діагностики, фундаментальне значення має диференціація ІМ за його етіологічним походженням. Відповідно до Четвертого універсального визначення, виділяють наступні патофізіологічні типи:

Тип 1: Спричинений гострим атеротромбозом внаслідок розриву або ерозії атеросклеротичної бляшки.

Тип 2: Зумовлений дисбалансом між потребою міокарда в кисні та його постачанням, що не пов'язано з гострим коронарним атеротромбозом.

Тип 3: Раптова серцева смерть пацієнта з симптомами ішемії та ймовірними змінами на ЕКГ, яка наступила до моменту отримання результатів біомаркерів крові.

Типи 4 та 5: Пов'язані з процедурами реваскуляризації.

Тип 4а асоціюється з черезшкірним коронарним втручанням (ЧКВ),

Тип 4b — з тромбозом стента,

Тип 4с — з рестенозом стента,

Тип 5 — з операцією аортокоронарного шунтування (АКШ).

Також сучасна класифікація включає нові клінічні секції, такі як синдром Такоцубо та MINOCA (інфаркт міокарда без обструктивного ураження коронарних артерій). [6]

Патофізіологічні основи розвитку інфаркту міокарда 1 типу

Інфаркт міокарда 1-го типу є класичною формою захворювання, в основі якої лежить гострий коронарний синдром, спричинений дестабілізацією атеросклеротичної бляшки. Основним патофізіологічним процесом є спонтанний розрив, ерозія або розшарування бляшки, що оголює підендотеліальний шар і запускає каскад активації тромбоцитів та коагуляційного гомеостазу. [14]

Формування внутрішньокоронарного тромбу призводить до критичного обмеження кровотоку. Ступінь оклюзії може варіюватися:

- Повна оклюзія: зазвичай призводить до трансмурального пошкодження міокарда, що на ЕКГ відображається як елевация сегмента ST (STEMI).
- Часткова оклюзія або дистальна емболізація: призводить до виникнення інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI). [15]

Важливою особливістю 1-го типу є те, що некроз міоцитів виникає безпосередньо через тромботичну подію в епікардіальних артеріях. Крім внутрішньопросвітнього тромбозу, патологічний процес може супроводжуватися крововиливом у тіло самої бляшки, що призводить до її раптового збільшення та додаткової механічної обструкції судини. Таким чином, цей тип інфаркту є результатом прямої судинної катастрофи, що потребує негайного втручання для відновлення прохідності артерії. [16]

Патофізіологічні основи розвитку інфаркту міокарда 2 типу

Патофізіологічною основою інфаркту міокарда (ІМ) 2-го типу є гостре ішемічне пошкодження кардіоміоцитів, спричинене невідповідністю між потребою міокарда в кисні та його фактичним надходженням. [6] Ключовою патоморфологічною відмінністю цього типу є відсутність гострого атеротромботичного розриву або ерозії бляшки, що є характерною ознакою ІМ 1-го типу. [6] У пацієнтів із підтвердженою або підозрюваною ішемічною хворобою серця (ІХС) роль тригера зазвичай відіграє гострий стресовий

фактор, такий як масивна шлунково-кишкова кровотеча зі стрімким падінням рівня гемоглобіну або стійка тахіаритмія, що призводять до виникнення дефіциту кисню навіть при стабільному стані коронарних артерій.

Механізми виникнення ішемічного дисбалансу при 2-му типі ІМ є багатофакторними та можуть бути зумовлені як зниженням постачання кисню, так і патологічним підвищенням потреби в ньому. До факторів зниження перфузії відносять фіксований коронарний атеросклероз без ознак розриву бляшки, спазм коронарних артерій, мікросудинну дисфункцію, коронарну емболію або спонтанну дисекцію артерії. Також суттєвий вплив мають системні стани, зокрема тяжка анемія, дихальна недостатність із вираженою гіпоксемією, артеріальна гіпотензія або шок. З іншого боку, причиною некрозу може стати різке зростання потреби міокарда в кисні на фоні стійкої тахіаритмії або тяжкої артеріальної гіпертензії, особливо за наявності супутньої гіпертрофії лівого шлуночка. [17]

Статистичні дані вказують на значну варіабельність частоти елевачії сегмента ST при ІМ 2-го типу, що коливається в межах від 3% до 24%. [17] Дослідження демонструють вищу поширеність цього стану серед жінок. Незважаючи на неатеротромботичну природу пошкодження, показники смертності у таких пацієнтів часто перевищують аналогічні показники при 1-му типі ІМ через похилий вік хворих та високу частоту супутніх коморбідних патологій. [18] Диференціальна діагностика потребує ретельного аналізу всієї клінічної інформації, оскільки хоча коронарна ангіографія і допомагає виключити тромбоз, вона не є обов'язковою для верифікації ІМ 2-го типу, де пріоритетом стає корекція основного патологічного стану, що спричинив ішемію. [17]

Патофізіологічні основи розвитку інфаркту міокарда 3 типу

Інфаркт міокарда 3-го типу реєструється у випадках раптової серцевої смерті пацієнтів, які мали типову клінічну картину ішемії або нові ішемічні

зміни на ЕКГ, зокрема фібриляцію шлуночків, але померли до моменту забору крові або в такий короткий термін після початку симптомів, що рівень кардіомаркерів ще не встиг перевищити діагностичний поріг. [19]

Виділення цієї категорії є важливим для диференціації фатальних випадків ішемічного генезу від великої групи раптових смертей, що можуть мати некардіальне або неішемічне походження. Патофізіологічно діагноз базується на високій ймовірності гострого ішемічного пошкодження міокарда, навіть за відсутності лабораторної верифікації. [19]

Особливістю класифікації 3-го типу є його динамічність: якщо при подальшому патологоанатомічному дослідженні виявляються ознаки недавнього некрозу або наявність свіжого тромбу в інфаркт-залежній артерії, такий випадок підлягає ретроспективній перекласифікації в інфаркт міокарда 1-го типу. Згідно з епідеміологічними даними, цей тип зустрічається відносно рідко — його частота становить близько 3–4% від усіх зареєстрованих випадків ІМ, що відповідає показнику менше 10 випадків на 100 000 людино-років. [20]

Патофізіологічні основи розвитку інфаркту міокарда 4а типу

Розвиток пошкодження міокарда внаслідок процедур коронарної реваскуляризації може бути безпосередньо пов'язаний із самим процесом втручання та відображати технічні труднощі або виникати пізніше як наслідок ускладнень з боку встановлених пристроїв. Патофізіологічний механізм даного стану полягає у виникненні гострої ішемії, що підтверджується даними контрастної магнітно-резонансної томографії серця, яка дозволяє візуалізувати зони некрозу кардіоміоцитів. [21-23] За результатами кількісної оцінки ознаки процедурного пошкодження міокарда спостерігаються у значної частини пацієнтів, при цьому підвищення рівнів серцевих тропонінів безпосередньо корелює з патологічними змінами на знімках магнітно-резонансної томографії. [21;22]

Важливою патофізіологічною особливістю є складність диференціації між пошкодженням внаслідок втручання та первинним некрозом у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, оскільки у таких випадках неможливо визначити частку підвищення біомаркерів, зумовлену виключно процедурою. Для переходу стану з категорії процедурного пошкодження у категорію інфаркту міокарда 4a типу необхідне масивне вивільнення серцевих тропонінів, що перевищує верхню межу норми у п'ять разів і більше. [5;24] Даний процес супроводжується патофізіологічними ознаками нової ішемії, до яких належать зміни сегмента ST та зубця T, поява патологічних зубців Q, а також механічні порушення коронарного кровотоку. До основних факторів, що спричиняють такий стан, відносять дисекцію коронарної артерії, оклюзію великих епікардіальних судин, тромбоз бокових гілок, мікросудинну обструкцію або дистальну емболізацію фрагментами атеросклеротичної бляшки. Використання високочутливих аналізів дозволяє детальніше оцінити динаміку цих процесів, проте для достовірної діагностики важливим є стабільний або знижувальний тренд рівнів тропоніну до початку втручання. [25]

Патофізіологічні особливості інфаркту міокарда типів 4b та 4c

Окремою категорією пошкоджень міокарда, безпосередньо пов'язаних із черезшкірним коронарним втручанням, є тромбоз стента або каркаса, що класифікується як інфаркт міокарда типу 4b. Патофізіологічний механізм цього стану відповідає критеріям інфаркту першого типу, проте обов'язковою умовою є підтвердження наявності тромбу за допомогою ангіографії або за результатами патологоанатомічного дослідження. Ключовим фактором при описі даного типу є часовий інтервал виникнення тромбозу відносно моменту проведення процедури черезшкірного коронарного втручання. Відповідно до часових характеристик виділяють гострий тромбоз, що розвивається у термін до двадцяти чотирьох годин, підгострий період, який триває від першої доби до

тридцяти днів, а також пізній та дуже пізній етапи, що охоплюють період до одного року та понад один рік після імплантації відповідно. [26]

Іншим специфічним варіантом ішемічного пошкодження є інфаркт міокарда типу 4с, патогенез якого зумовлений розвитком рестенозу в зоні проведення втручання. Даний стан діагностується у випадках, коли за результатами ангіографічного дослідження рестеноз у стенті або після балонної ангіопластики в зоні інфаркту є єдиним об'єктивним поясненням виникнення патологічного стану за умови відсутності інших уражених ділянок або свіжих тромбів. Патофізіологічно цей тип визначається як вогнищевий або дифузний рестеноз чи складне ураження, що супроводжується типовою динамікою кардіоспецифічних біомаркерів з підвищенням або зниженням значень тропоніну вище 99 перцентилів верхньої межі норми. При верифікації типу 4с застосовуються аналогічні критерії, що і для інфаркту міокарда першого типу, що підкреслює ішемічну природу даного ускладнення внаслідок прогресуючого звуження просвіту судини в зоні попередньої реваскуляризації. [6]

Патофізіологічні механізми розвитку інфаркту міокарда 5 типу

Розвиток процедурного пошкодження міокарда під час операції аортокоронарного шунтування зумовлений сукупністю факторів, серед яких ключове значення мають особливості захисту міокарда, ступінь прямої травматизації тканин під час хірургічних маніпуляцій та потенційне ішемічне ураження. З цієї причини після проведення оперативного втручання закономірно спостерігається підвищення рівнів серцевих тропонінів. [27;28] Залежно від обраної тактики реваскуляризації із застосуванням апарату штучного кровообігу або на працюючому серці процедурне пошкодження міокарда виявляється у 32–44% пацієнтів при кількісній оцінці методом магнітно-резонансної томографії з гадолінієм. [22;23] Показник площі під кривою та результати рутинного моніторингу рівнів тропоніну демонструють лінійну залежність від маси новоутвореного пошкодження міокарда. При цьому

найбільш високі значення біомаркерів зазвичай асоціюються з гострими подіями безпосередньо у коронарних артеріях. [22;23;27]

Незважаючи на високу надійність тропонінів у верифікації пошкодження міокарда, визначення єдиного універсального порогового значення для діагностики інфаркту міокарда 5 типу залишається складним завданням через варіативність методів кардіоплегії та аналітичних систем. З метою забезпечення наступності з попередніми стандартами для встановлення даного діагнозу пропонується використовувати рівень тропоніну, що перевищує 99 перцентиль верхньої межі норми більше ніж у 10 разів протягом перших сорока восьми годин після операції за умови нормального вихідного значення. [5] Вибір вищого порогу порівняно з черезшкірним коронарним втручанням зумовлений вищою частотою неминучого травматичного пошкодження міокарда під час кардіохірургічної операції. Післяопераційна елевація біомаркерів повинна супроводжуватися даними електрокардіографії, ангіографії або візуалізаційних досліджень, що підтверджують нову ішемію або втрату життєздатності міокарда. [29]

Слід зауважити, що неспецифічні зміни сегмента ST та зубця T часто виникають внаслідок епікардіального пошкодження і не завжди є достовірними індикаторами ішемії, тоді як елевація сегмента ST з реципрокною депресією вважається більш надійною ознакою. Виражене ізольоване підвищення значень тропоніну протягом перших двох діб після операції навіть за відсутності інструментального підтвердження свідчить про прогностично значуще пошкодження міокарда. [30] Наявність суттєвих відхилень біомаркерів у поєднанні з технічними складнощами під час операції, такими як труднощі при відключенні від апарату штучного кровообігу або маніпуляції на кальцинованій аорті, потребує ретельного клінічного перегляду для виключення інфаркту міокарда 5 типу.

1.3 Діагностика

Сучасна діагностика інфаркту міокарда базується на комплексному поєднанні трьох основних компонентів, що включають оцінку клінічної симптоматики, аналіз електрокардіографічних даних та визначення динаміки специфічних біомаркерів некрозу міокарда.

Електрокардіографія у 12 стандартних відведеннях є першочерговим діагностичним інструментом при підозрі на гострий коронарний синдром, яку необхідно виконати протягом перших 10 хвилин після звернення пацієнта за медичною допомогою. [31] Характерною особливістю гострого процесу є динамічність змін на електрокардіограмі, що потребує проведення серійного моніторингу у випадках, коли первинне дослідження не виявило діагностично значущих відхилень. [6] Безперервний запис дозволяє не лише верифікувати діагноз, а й контролювати стан реперфузії або розвиток повторної оклюзії коронарної артерії, де ознакою відновлення кровотоку є швидке зниження елевації сегмента ST. [6]

Для встановлення факту оклюзії коронарної артерії критичне значення має виявлення елевації сегмента ST у двох суміжних відведеннях, виміряна в точці J. Патологічним вважається підйом понад 2 мм у чоловіків старше сорока років або понад 1,5 мм у жінок у відведеннях V2-V3, тоді як в інших відведеннях діагностичний поріг становить 1 мм. [32] Додатковими ознаками ішемії є депресія сегмента ST понад 0,5 мм та інверсія зубця T більше 1 мм у відведеннях із вираженим зубцем R. Особливу увагу слід приділяти появі гіперактивних симетричних зубців T, що можуть передувати елевації сегмента ST. Проте слід враховувати, що електрокардіографічні ознаки не є абсолютно специфічними, оскільки подібні патерни можуть спостерігатися при гострому перикардиті, гіпертрофії лівого шлуночка або синдромі Такацубо. [6]

Поряд із графічними методами дослідження, лабораторна верифікація за допомогою біомаркерів відіграє вирішальну роль у підтвердженні некрозу

кардіоміоцитів. Визначення рівнів серцевих тропонінів І та Т є золотим стандартом діагностики, оскільки ці білки є специфічними компонентами скорочувального апарату кардіоміоцитів. Наявність динамічного підвищення або зниження концентрації тропоніну з хоча б одним значенням вище 99-го перцентилля верхньої межі норми у поєднанні з клінічними ознаками ішемії підтверджує діагноз гострого інфаркту міокарда. [6;33] Оптимальна оцінка тяжкості пошкодження досягається шляхом серійного тестування через три та шість годин після первинного забору крові. Якщо вихідний рівень біомаркера вже є значно підвищеним, діагностично значущою вважається зміна концентрації більш ніж на 20% при повторному дослідженні. [6;34] Використання ізоформи креатинкінази МВ залишається допустимим, проте цей метод поступається тропоніновому тесту за чутливістю та специфічністю.

Візуалізаційні методи дослідження застосовуються для оцінки перфузії, життєздатності та скоротливої функції міокарда. Ехокардіографія дозволяє виявити регіональні порушення рухливості стінок шлуночка практично відразу після початку ішемії за умови ураження понад 20% товщини міокарда. Магнітно-резонансна томографія серця забезпечує найбільш точну оцінку структурних змін та дозволяє диференціювати ішемічний некроз від фіброзу або рубцевих змін завдяки аналізу кінетики контрастних речовин. [6] Застосування радіонуклідної візуалізації також сприяє верифікації зон порушеної перфузії, що є важливим для визначення подальшої тактики реваскуляризації.

1.4 Оцінка ризику виникнення та тяжкості перебігу за прогностичними шкалами

Об'єктивізація прогнозу при гострому інфаркті міокарда базується на використанні валідованих систем, що дозволяють оцінити ймовірність летальності та повторних серцево-судинних подій. Сучасний підхід вимагає балансу між ішемічним ризиком та ризиком геморагічних ускладнень, що забезпечується інтеграцією клінічних, лабораторних та інструментальних показників. [35]

Одним із найбільш фундаментальних інструментів залишається шкала GRACE 2.0 (Global Registry of Acute Coronary Events), яка згідно з актуальними настановами ESC (2023) є золотим стандартом стратифікації ризику. Вона демонструє високу прогностичну цінність (C-статистика $> 0,80$) для оцінки госпітальної та 6-місячної смертності. Основними критеріями оцінки є вік, частота серцевих скорочень, систолічний артеріальний тиск, рівень креатиніну сироватки (що відображає ниркову перфузію), клас за Killip, зупинка серця на момент госпіталізації, наявність депресії сегмента ST та динаміка кардіальних тропонінів. Високий ризик за цією шкалою (>140 балів) є прямим показанням до проведення негайної інвазивної стратегії протягом 24 годин. [35, 36]

Для швидкої оцінки біля ліжка хворого широко застосовується шкала TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction). Для пацієнтів із NSTEMI вона включає 7 бінарних факторів (кожен оцінюється в 1 бал): вік ≥ 65 років, наявність ≥ 3 факторів ризику ІХС, відомий стеноз коронарних артерій $\geq 50\%$, прийом аспіріну за останні 7 днів, ≥ 2 напади стенокардії за 24 години, відхилення сегмента ST $\geq 0,5$ мм та підвищені біомаркери. Сума балів 0–2 відповідає низькому ризику (смертність 4,7%), тоді як 6–7 балів вказують на вкрай високий ризик (40,9%) несприятливих подій протягом 14 днів. [37] Додатковим прагматичним показником є індекс ризику SIMPLE, який базується

на віці, ЧСС та артеріальному тиску, демонструючи високу надійність (C-статистика 0,81) у прогнозуванні фатальних наслідків у перші 24 години. [38]

Класифікація за Killip та Kimball залишається ключовою для оцінки ступеня гострої лівошлуночкової недостатності. Вона поділяє пацієнтів на 4 класи: I клас — відсутність ознак декомпенсації; II клас — помірна серцева недостатність (хрипи в нижній половині легень, S3 галоп); III клас — тяжкий набряк легень; IV клас — кардіогенний шок із системною гіпотензією. Незважаючи на впровадження ЧКВ, ця класифікація залишається одним із найпотужніших незалежних предикторів смертності, де показники летальності варіюються від 2% до понад 60% залежно від класу. [39] Також у відділеннях екстреної допомоги застосовується шкала HEART (History, ECG, Age, Risk factors, Troponin), що дозволяє ідентифікувати пацієнтів із низькою ймовірністю розвитку великих кардіальних подій (MACE). [40]

Попри високу клінічну ефективність, ці добре зарекомендовані шкали мають суттєвий недолік: вони базуються виключно на клінічних параметрах і не враховують безпосередню патологію міокардіальної тканини. Ступінь і тип пошкодження тканин при ІМ є визначальними факторами подальшого ремоделювання шлуночків, розвитку серцевої недостатності та аритмій. Сучасні патофізіологічні дані свідчать, що некроз розвивається у вигляді "хвилі", супроводжуючись набряком, мікросудинною обструкцією (MVO) та крововиливами. [41] Існуючі шкали ігнорують ці процеси, тому існує критична потреба у новій класифікації, яка б використовувала прогностичну силу характеристик пошкодження тканин для покращення клінічної допомоги та виходу за межі стандартних клінічних вимірювань. [42]

1.5 Висновки за розділом 1

Узагальнення результатів комплексного аналізу сучасної наукової літератури, присвяченої мультидисциплінарній проблемі гострого коронарного синдрому, дозволяє констатувати, що незважаючи на значний прогрес у розробці інвазивних методів реваскуляризації та впровадження новітніх протоколів фармакотерапії, ішемічна хвороба серця залишається провідною причиною інвалідизації та передчасної смертності населення в усьому світі. Аналіз епідеміологічних показників свідчить не лише про збереження високого рівня захворюваності, а й про стійку тенденцію до «омолодження» даної патології, що висуває якісно нові вимоги до швидкості, чутливості та специфічності діагностичних алгоритмів на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах.

Детальний розгляд патофізіологічних механізмів розвитку гострого інфаркту міокарда підтверджує, що в основі захворювання лежить складний, багатофакторний динамічний процес, який виходить далеко за межі механічної оклюзії коронарної артерії. Провідну роль у дестабілізації стану та подальшій еволюції ішемічного каскаду відіграє системна запальна відповідь, прогресуюча дисфункція ендотелію та втрата структурної стабільності атеросклеротичної бляшки. Особливу увагу в сучасній науковій парадигмі приділено феномену ішемічно-реперфузійного пошкодження міокарда. Виявлено, що відновлення магістрального кровотоку нерідко супроводжується вторинною альтерацією кардіоміоцитів, спричиненою надлишковою продукцією вільних радикалів кисню та внутрішньоклітинним перевантаженням кальцієм, що призводить до формування мікросудинної обструкції та парадоксального розширення зони некрозу навіть за умови ангіографічного успіху втручання.

Глибоке вивчення процесів постінфарктного періоду дозволяє стверджувати, що структурно-функціональне ремоделювання серця є найбільш

критичним вектором, який визначає індивідуальний прогноз та якість життя пацієнта. Встановлено, що перехід від початкової адаптивної гіпертрофії до незворотної патологічної дилатації камер серця супроводжується активним фіброзуванням міокарда, прогресуючою деградацією позаклітинного матриксу та стійким нейрогуморальним дисбалансом. Саме ці молекулярні трансформації стають морфологічним підґрунтям для виникнення фатальних порушень ритму та невинного прогресування хронічної серцевої недостатності, що робить їх ранній моніторинг стратегічним завданням сучасної клінічної кардіології.

Важливим аналітичним висновком з огляду літературних джерел є визнання суттєвої обмеженості традиційних методів візуальної та функціональної оцінки стану міокарда. Хоча електрокардіографія та ехокардіографія залишаються наріжними каменями діагностики, вони часто констатують уже наявні структурні пошкодження та гемодинамічні порушення, не дозволяючи прогнозувати їхній розвиток на субклінічному, молекулярному рівні. Це зумовлює гостру наукову та практичну необхідність у пошуку, верифікації та впровадженні інноваційних високочутливих біологічних індикаторів. Такі маркери мають відображати інтенсивність імунзапальної відповіді, активність профібротичних каскадів та ступінь нейроендокринної дезадаптації ще до появи клінічно маніфестних симптомів декомпенсації кровообігу.

Таким чином, результати всебічного аналізу стану проблеми, викладені в першому розділі, повністю обґрунтовують актуальність подальшої розробки та впровадження мультимаркерних стратегій діагностики та стратифікації ризику. Це створює міцну теоретичну та методологічну базу для переходу до детального дослідження специфічних біомаркерів (некрозу, запалення, фіброзу та вазоактивної регуляції), що розглядаються в наступних етапах роботи. Розробка на їх основі інтегральних прогностичних моделей дозволить оптимізувати алгоритми ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом, забезпечуючи максимальну реалізацію принципів превентивної та

персоналізованої медицини, спрямованої на збереження функціональної спроможності міокарда та суттєве покращення довгострокового виживання хворих.

РОЗДІЛ 2

ПРОГНОСТИЧНА ТА ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ З ІНФАРКТОМ МІОКАРДА

2.1. Біомаркери запалення

На сьогодні у клінічній практиці не існує єдиного ідеального біомаркера, здатного забезпечити вичерпну прогностичну інформацію щодо ризиків у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, що стимулює активний пошук нових діагностичних інструментів. У зв'язку з цим особливої актуальності набуває використання протеомних технологій, які дозволяють ідентифікувати значні зміни в серцевому протеомі та виявляти патологічні процеси в нестабільних бляшках на молекулярному рівні. [43, 44] Дослідження свідчать, що аналіз динаміки експресії групи біомаркерів, пов'язаних із фіброзом, запаленням, ангіогенезом та метаболізмом холестерину, значно точніше корелює з клінічними наслідками протягом 90 днів після події, ніж використання поодиноких показників. [45] Перспективним напрямом є поєднання мультибіомаркерної протеоміки з алгоритмами машинного навчання, що дозволяє створювати предиктивні моделі високої точності для визначення ймовірності несприятливих наслідків. [46] Попри відсутність єдиної класифікації, прогностичні біомаркери доцільно розподіляти за патогенетичними механізмами на маркери запалення, некрозу міокарда, нейрогормональної активації, ремоделювання серця та вазоактивні біомаркери. [47, 48, 49]

С-реактивний білок

С-реактивний білок (СРБ) є одним із найбільш вивчених маркерів запальної відповіді, що безпосередньо корелює з атеротромботичним генезом

ГІМ. Як білок гострої фази, СРБ синтезується печінкою у відповідь на високу концентрацію цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та фактору некрозу пухлини альфа (TNF-alpha). Його рівень починає зростати через 4–6 годин після виникнення ішемії, досягаючи піку приблизно на 50-ту годину. [50, 51] СРБ не лише відображає інтенсивність запалення, а й бере безпосередню участь у розвитку ендотеліальної дисфункції шляхом пригнічення ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), що призводить до вазоконстрикції та порушення ангиогенезу. Крім того, СРБ сприяє адгезії лейкоцитів та агрегації тромбоцитів в ішемізованому ендотелії, що відіграє ключову роль у формуванні мікросудинної обструкції (MVO). [52]

Інтенсивність запальної реакції, яку відображає рівень СРБ, безпосередньо корелює з розміром зони інфаркту та подальшою дисфункцією лівого шлуночка (ЛЖ). [47, 48] Екстремальне підвищення СРБ (понад 20 мг/дл) є тривожним прогностичним показником розвитку аневризми або пізнього розриву серця. [49] Згідно з наявними даними, концентрація СРБ понад 8,95 мг/л при госпіталізації є незалежним предиктором довгострокової смертності від усіх причин після ГІМ, незалежно від наявності цукрового діабету. [50] Метааналіз клінічних досліджень підтвердив, що підвищений рівень цього маркера асоціюється з високим ризиком госпітальної смертності та великих серцево-судинних подій (MACE), причому кожне зростання показника на 1 мг/л підвищує ризик MACE на 12%. [48, 54]

Сучасні високочутливі методи визначення (hs-CRP) дозволяють виявляти низькі рівні білка (0,5–1 мг/л), що має критичне значення для оцінки персистуючого запалення. Зокрема, рівень hs-CRP > 2 мг/л через 30 днів після ГІМ свідчить про подвоєння ризику розвитку серцевої недостатності протягом наступних двох років. [48, 55] Дослідження підтверджують, що пікові концентрації СРБ в гострій фазі є потужним предиктором систолічної дисфункції ЛШ у довгостроковій перспективі. [56] Крім кардіальних ускладнень, СРБ виступає незалежним маркером ризику гострого пошкодження

нирок (ГПН) та прогресування хронічної хвороби нирок після ЧКВ. [58, 59] Перспективним показником також вважається співвідношення СРБ до альбуміну, яке дозволяє прогнозувати несприятливий клінічний перебіг при короткостроковому спостереженні незалежно від кількості уражених коронарних судин. [60]

Фібріноген

Фібріноген є унікальним біомаркером, оскільки він одночасно відображає активність системного запалення та стан системи гемостазу. У пацієнтів із гострим коронарним синдромом рівень фібріногену має високу прогностичну цінність, яка, за даними досліджень, є співставною зі шкалою GRACE при оцінці ризиків. [61] Висока концентрація цього білка на момент госпіталізації дозволяє передбачити розвиток великих несприятливих подій (MACE) у дворічній перспективі. [62]

Зокрема, співвідношення фібріногену до альбуміну (FAR) демонструє значну точність у прогнозуванні короткострокових наслідків. [63] Цей показник також дозволяє оцінити ризик виникнення феномену «no-reflow» безпосередньо після стентування. [64] Крім того, рівень фібріногену корелює з тяжкістю ураження коронарного русла у пацієнтів із багатосудинною патологією. [65] Також високий вміст цього білка в плазмі крові асоціюється з ризиком розвитку гострого пошкодження нирок після втручання. [66]

Інтерлейкін-6

Інтерлейкін-6 (IL-6) є одним із найбільш значущих цитокінів, який синтезується Т-клітинами та макрофагами у відповідь на травматичне пошкодження або інфекційний процес. Даний цитокін бере безпосередню участь у стимуляції синтезу С-реактивного білка (СРБ) печінкою на другому етапі запального каскаду. [67] IL-6 виступає ключовим медіатором запальної сигналізації при атеросклерозі, чинячи деструктивний вплив на архітекtonіку та

функціональний стан міокарда. Це призводить до патологічного ремоделювання серця та корелює з тяжкістю коронарного атеросклерозу, що оцінюється за розміром зони ішемії або наявністю ознак серцевої недостатності. [68]

Зазвичай підвищені рівні ІЛ-6 асоціюються з приналежністю до європеоїдної раси, жіночою статтю, порушенням ниркової функції (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²), тютюнопалінням та наявністю тяжких коронарних уражень. [69] У дослідженнях П. М. Рідкера та співавт. встановлено, що рівень ІЛ-6 при госпіталізації має високу прогностичну цінність щодо розвитку майбутніх значущих серцево-судинних подій, таких як нефатальний інфаркт міокарда, інсульт, серцево-судинна смерть та госпиталізація з приводу нестабільної стенокардії, що потребує невідкладної реваскуляризації. [70]

Крім того, порівняно з мінімальними показниками, найвищі рівні ІЛ-6 пов'язані з двократним зростанням ризику госпіталізації через серцеву недостатність. Цей зв'язок залишається статистично значущим незалежно від рівнів інших біомаркерів, таких як високочутливий С-реактивний білок (hs-CRP), високочутливий тропонін І (hs-TnI) та мозковий натрійуретичний пептид (BNP). Активуючи синтез матриксних металопротеїназ, ІЛ-6 сприяє прогресуванню фіброзу та ремоделювання міокарда, що є визначальними чинниками розвитку хронічної серцевої недостатності. [69]

Таким чином, враховуючи вищезазначене, моніторинг рівня ІЛ-6 у клінічній практиці є важливим інструментом, оскільки він дозволяє не лише оцінити інтенсивність поточного запалення, а й спрогнозувати ризик розвитку фатальних ускладнень та вчасно скоригувати стратегію лікування пацієнта.

Інтерлейкін-37

Інтерлейкін-37 (ІЛ-37) належить до родини інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) і в низьких концентраціях виявляється в різних органах і тканинах, зокрема в головному мозку, серці, товстій кишці, передміхуровій залозі та мигдаликах.

Також цей цитокін експресується епітеліальними клітинами, кератиноцитами, плазматичними клітинами, моноцитами та макрофагами. [70] Виступаючи потужним імуносупресивним фактором, IL-37 відіграє центральну роль у регуляції як адаптивного, так і вродженого імунітету. [71]

У дослідженні «випадок-контроль» за участю пацієнтів із гострим коронарним синдромом, які перенесли первинне черезшкірне коронарне втручання, було встановлено, що вихідні рівні IL-37 були значно вищими у хворих на ГКС порівняно з пацієнтами зі стабільною стенокардією або без неї. Особливо високі показники спостерігалися в осіб з ознаками ішемічних змін на ЕКГ, при цьому концентрація цитокіну демонструвала стійке зростання залежно від тяжкості ішемічної хвороби серця. [72]

Крім того, зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) та підвищення рівня N-кінцевого про-мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) корелюють із високими показниками IL-37 перед проведенням ЧКВ. Це дозволяє розглядати IL-37 як незалежний предиктор госпітальних серцево-судинних ускладнень, включаючи гостру серцеву недостатність, серцеву смерть, нефатальний інфаркт міокарда та потребу в реваскуляризації цільового ураження. [72]

Хоча остаточний протизапальний механізм IL-37 при ГКС ще потребує уточнення, було припущено, що його роль у пригніченні гострого неконтрольованого запального процесу реалізується за принципом зворотного зв'язку. [72] Описано участь IL-37 у патогенезі атеросклерозу, де цей біомаркер чинить регуляторний вплив, знижуючи експресію інших запальних цитокінів, таких як інтерлейкін-18 (IL-18) та TNF- α . Таким чином, більш виражений запальний процес безпосередньо зумовлює підвищення рівнів IL-37. Слід також зазначити, що вища експресія даного маркера при госпіталізації позитивно корелює з підвищеним ризиком летальності. [73]

Прокальцитонін

Прокальцитонін (ПКТ) є неактивним попередником гормону кальцитоніну, значне підвищення якого спостерігається при тяжких бактеріальних інфекціях, травмах та кардіогенному шоці. [74] Останніми роками ПКТ розглядається як потенційний маркер системної запальної відповіді при гострому інфаркті міокарда. Зокрема, встановлено, що підвищена концентрація ПКТ асоціюється з високим ризиком розвитку значущих несприятливих серцево-судинних подій. [75]

Водночас у науковій літературі існують дані щодо обмеженої прогностичної цінності цього маркера безпосередньо для ішемічних подій. У низці досліджень ПКТ розглядається переважно як інструмент для виключення супутньої інфекції, демонструючи вищу діагностичну значущість порівняно з рівнем С-реактивного білка та кількістю лейкоцитів. [76]

Сучасні дані, отримані за допомогою магнітно-резонансної томографії серця, також вказують на відсутність прямої кореляції між рівнями ПКТ та патологічним ремоделюванням лівого шлуночка. [77] Крім того, при оцінці тяжкості ураження коронарного русла не було встановлено статистично значущого зв'язку з концентрацією ПКТ, що підтверджує його роль скоріше як маркера системного стресу або інфекції, ніж специфічного кардіального фактора. [78]

Аналіз сучасних прозапальних та протизапальних маркерів свідчить про складну багатокомпонентну природу системної відповіді при гострому інфаркті міокарда. Кожен із розглянутих показників відображає специфічний аспект патогенезу: від ініціації гострої фази (СРБ, фібриноген) та активної цитокінової сигналізації (ІЛ-6) до спроб імунної системи обмежити пошкодження через механізми зворотного зв'язку (ІЛ-37).

Незважаючи на високу прогностичну цінність С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 у стратифікації ризиків МАСЕ, їх специфічність може бути обмежена супутніми станами, що потребує диференційованого підходу з

використанням таких маркерів, як прокальцитонін, для виключення бактеріальної агресії. Водночас виявлення нових регуляторів, зокрема інтерлейкіну-37, відкриває перспективи для оцінки індивідуального «запасного» ресурсу протизапального захисту пацієнта.

Таким чином, жоден із зазначених маркерів запалення не може бути використаний як ізольований предиктор. Саме інтеграція показників гуморальної відповіді у мультимаркерні панелі дозволяє забезпечити перехід від констатації факту ішемії до точного прогнозування темпів постінфарктного ремоделювання та ризику летальних ускладнень.

2.2. Біомаркери нейрогормональної активації

Натрійуретичний пептид В-типу

Натрійуретичний пептид В-типу (BNP) — це гормон, що синтезується внаслідок шлуночкової дисфункції. Секретований клітинами серця, він відіграє роль в інгібуванні ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, натрійурезу та вазодилатації. [79] Останнім часом виник інтерес до більш глибокого вивчення його усічених молекулярних форм, таких як BNP 5-32, BNP 4-32 та BNP 3-32. Дослідження цих молекул у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда продемонстрували їхні високі прогностичні можливості. Було зроблено висновок, що всі вони здатні незалежно прогнозувати смерть, повторний інфаркт, повторну госпіталізацію та серйозні серцево-судинні події не лише через 6 місяців, а й через 1 та 2 роки після основної події. Крім того, форма BNP 5-32 здатна покращити показник ризику смерті GRACE у поєднанні з NT-proBNP, що дозволяє розглядати її як інструмент вторинної стратифікації ризику. [80]

Припускається, що кожна зміна рівня BNP додатково підвищує точність прогнозування, навіть у пацієнтів без супутньої серцевої недостатності в ході ГІМ. Зокрема, два вимірювання значень BNP (на 1-й та 5-й дні після події) додають додатковий прогностичний аспект до системи GRACE порівняно з використанням лише одного вимірювання при госпіталізації. Цей біомаркер також ефективний для оцінки деградації функції лівого шлуночка через 30 днів після STEMI та корелює з ризиком застійної серцевої недостатності та смертності незалежно від тривалості спостереження. [81]

У пацієнтів із гострим коронарним синдромом та супутнім цукровим діабетом 2-го типу BNP поряд із NT-proBNP є відмінними предикторами не лише серцевої недостатності та смерті, а й інсульту та інфаркту міокарда. Високі рівні BNP у сироватці крові (зокрема >80 пг/мл) можуть прогнозувати погіршення стану, появу стенозу коронарних артерій та повторний інфаркт, що

асоціюється з чотирикратним збільшенням ризику несприятливих наслідків. [82] Також встановлено, що рівень BNP, виміряний у короткостроковому періоді після виписки (через 2 місяці спостереження), є більш сильним прогностичним показником серйозних серцево-судинних подій та загальної смертності, ніж госпітальні значення. [83]

N-кінцевий про-B-тип натрійуретичного пептиду (NT-proBNP)

N-кінцевий про-B-тип натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) — це прогормон, що вивільняється клітинами серця у відповідь на розтягнення міокарда або гострий інфаркт міокарда. Незважаючи на властивості BNP, NT-proBNP асоціюється зі стабільністю та тривалішим періодом напіврозпаду [84]. Більше того, натрійуретичні пептиди були запропоновані як корисний інструмент для індикації ступеня дисфункції лівого шлуночка при ішемічній хворобі серця, аритміях та кардіоміопатіях, що вказує на необхідність більш інтенсивного підходу до зниження напруження стінки шлуночка.

У багатофакторному дослідженні моделі Кокса, застосованому до когорти пацієнтів із NSTEMI, Gong та ін. встановили, що NT-proBNP є незалежним фактором ризику комбінованих серйозних серцево-судинних подій (MACE) через 12 місяців після виписки, включаючи смертність від усіх причин, госпіталізацію з приводу нестабільної стенокардії або серцевої недостатності, нефатальний рецидивуючий інфаркт міокарда та реваскуляризацію цільового ураження (HR: 2,19, $p = 0,0002$). Крім того, у пацієнтів старше 60 років, у яких фракція викиду лівого шлуночка (LVEF) була нижчою за 40%, цей показник виявився більш значущим прогностичним фактором. Додатково була виявлена позитивна кореляція між NT-proBNP та показником GRACE ($r = 0,58$, $p < 0,0001$) [84].

У ретроспективному дослідженні, що включало понад 200 пацієнтів із STEMI, які перенесли ЧКВ, Zhao та ін. вивчали взаємозв'язок між наявністю фрагментованого комплексу QRS (fQRS) на електрокардіограмах більш ніж у

трьох відведеннях або передніх відведеннях та NT-proBNP як прогностичного маркера зниження регіональної шлуночкової систолічної функції. Вторинний аналіз біомаркерів у межах дослідження Platelet Inhibition in Patient Outcomes (PLATO) виявив суттєву кореляцію між рівнями NT-proBNP та смертністю від усіх причин після ГКС (ВР: 2,96), а також смертю від серцевої недостатності (ВР: 8,20), аритмії (ВР: 3,89) та раптової серцевої смерті. Отже, його можна розглядати як прогностичний біомаркер загальної та специфічної смертності [85].

Згідно з Tiller та ін., у пацієнтів із STEMI, які перенесли первинне ЧКВ, рівні NT-proBNP при госпіталізації були підвищені у тих, у кого розмір інфаркту перевищував 19% міокарда лівого шлуночка за даними магнітно-резонансної томографії серця, порівняно з тими, у кого уражена ділянка була меншою (140 нг/л проти 86 нг/л, $p = 0,008$); рання оцінка ступеня пошкодження серця є важливим інструментом для стратифікації ризику після STEMI. [86] Celebi та ін. показали, що одноразове визначення рівня NT-proBNP вище 400 пг/мл протягом 12 годин має прогностичне значення для розвитку анеризми лівого шлуночка (АЛЖ). Дослідження Zhang та Guo показало, що високі пікові рівні NT-proBNP незалежно корелюють із раннім початком АЛЖ (ВР: 1,08, $p = 0,031$), а також жіноча стать, хвилі QS на електрокардіограмі (ЕКГ) та порушення рухливості стінок серця. [87]

Копептин

Копептин є одним із біомаркерів, що широко використовуються при серцево-судинних захворюваннях. Він є С-кінцевою частиною проаргінін-вазопресину та секретується в еквімолярних кількостях із самим вазопресином, проте, на відміну від нього, має високу стабільність у біологічних зразках. [88] При гострому інфаркті міокарда рівень копептину стрімко зростає відразу після події, після чого поступово знижується до третьої-п'ятої доби, досягаючи фази плато. Доведено, що цей показник є надійним прогностичним фактором для

інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI), а також для серцевої недостатності та ішемічного інсульту. [89]

У дослідженні Lattuca та співавт. на когорті з 401 пацієнта зі STEMI було продемонстровано, що значення копептину, визначені при госпіталізації, є незалежним прогностичним маркером річної смертності ($p = 0,022$), демонструючи вищу точність порівняно з піковими рівнями серцевого тропоніну I. [90] Аналогічні дані наводять Ahmed та співавт., підкреслюючи прогностичну цінність копептину щодо ризику розвитку MACE (серцева смерть, повторний інфаркт, повторна госпіталізація, серцева недостатність та інсульт) протягом одного року спостереження ($p < 0,001$).

Важливо зазначити, що підвищення рівня копептину на четверту-п'яту добу після події також асоціюється з несприятливими наслідками, включаючи позапланову коронарну реваскуляризацію. Крім того, копептин виступає маркером «загальної вразливості» пацієнта, на який впливають стать, наявність цукрового діабету 2-го типу та перенесений раніше інфаркт. [89]

Особливий інтерес викликає взаємозв'язок між копептином та систолічною функцією лівого шлуночка. За даними двовимірної глобальної поздовжньої деформації (GLS), встановлено стійку негативну кореляцію між рівнем копептину та показниками GLS як на ранній стадії ($r = -0,45$), так і через 6 місяців ($r = -0,662$). [91] Також встановлено, що початкові рівні копептину є незалежним предиктором розвитку контраст-індукованої нефропатії у пацієнтів зі STEMI, яким проводилося черезшкірне коронарне втручання. [88]

2.3 Біомаркери некрозу міокарда

Біомаркери, пов'язані з тромбоцитами

Тромбоцити (PLT) — це невеликі без'ядерні клітини, що утворюються з мегакаріоцитів у кістковому мозку. Термін їхнього життя в кровотоку обмежений 5–7 днями. Ці багатофункціональні клітини відіграють ключову роль у первинному гемостазі та тромбоутворенні, забезпечуючи цілісність судинного ендотелію. [92] Проте при гострому інфаркті міокарда активізація PLT може призводити до формування оклюзійного тромбу внаслідок розриву атеросклеротичної бляшки.

Середній об'єм тромбоцитів (MPV) є непрямим, але надійним індикатором їхньої функціональної активності. Багато досліджень демонструють кореляцію між MPV та ризиком серйозних серцево-судинних подій у пацієнтів із гострим коронарним синдромом. [93] Доведено, що підвищений рівень MPV під час госпіталізації та на 2–3 добу після STEMI є незалежним прогностичним фактором смертності. Зокрема, у молодих пацієнтів показник MPV (понад 9,8 фл) виявився кращим предиктором несприятливих наслідків у 30-денний період, ніж рівень С-реактивного білка. [94]

Окрім цього, високий MPV пов'язаний із феноменом «no-reflow» (відсутності реперфузії) після коронарних втручань. Останні дані свідчать, що співвідношення MPV до загальної кількості тромбоцитів (MPV/PLT) є ще більш точним маркером довгострокової смертності та ризику повторного інфаркту, ніж ізольоване вимірювання об'єму тромбоцитів. [95]

Серцеві тропоніни

На сьогодні визначення рівня кардіальних тропонінів вважається «золотим стандартом» і ключовим критерієм у діагностиці інфаркту міокарда згідно з Універсальним визначенням ІМ. Завдяки винятковій кардіоспецифічності та високій аналітичній чутливості сучасних тест-систем, ці

маркери дозволяють лікарям не лише підтвердити факт некрозу міокарда, а й провести швидку диференційну діагностику між стабільною стенокардією та гострим коронарним синдромом. Використання високочутливих тропонінів (hs-cTn) у клінічних протоколах дозволило скоротити діагностичне вікно, що забезпечує можливість надання екстреної допомоги у найбільш критичні перші години захворювання.

Тропоніни (T, I, C) — це структурні білки, що регулюють взаємодію актину та міозину в серцевому м'язі. Вони вивільняються з кардіоміоцитів у відповідь на некроз або значне розтягнення міокарда. Кардіоспецифічні тропоніни cTnT та cTnI визнані ключовими діагностичними маркерами пошкодження серця при гострому інфаркті міокарда. [96] Після розвитку гострого коронарного синдрому їхній рівень у крові зростає протягом 2–4 годин, досягаючи піку через 24 години, і може залишатися підвищеним до 2–3 тижнів. [97]

Для максимально швидкої діагностики та вибору тактики лікування використовують високочутливі тропоніни (hs-cTnI та hs-cTnT). Встановлено, що рівні hs-cTnT позитивно корелюють із ризиком розвитку довгострокової систолічної дисфункції лівого шлуночка ($\text{ФВЛШ} \leq 40\%$ через рік), що дозволяє ідентифікувати пацієнтів із високим ризиком несприятливого ремоделювання серця. [98]

Клінічні дослідження підтверджують, що високий рівень тропоніну при госпіталізації є незалежним предиктором підвищеної внутрішньолікарняної смертності. Зокрема, як початкові, так і пікові післяпроцедурні рівні hs-cTnT асоціюються зі збільшенням загальної та серцево-судинної смертності протягом тривалого періоду спостереження (до 3 років). Хоча існують дискусії щодо прогностичної ролі тропонінів нового покоління при STEMI, масштабні метааналізи підтверджують, що підвищені рівні cTn є надійним незалежним фактором прогнозу виживання пацієнтів із гострим коронарним синдромом. [99]

Креатинкіназа-МВ (СК-МВ)

Креатинкіназа-МВ (КК-МВ) — це ізофермент, локалізований переважно в кардіоміоцитах. Він вивільняється в кровотік протягом 4–6 годин після пошкодження міокарда, досягає піку через 24 години та повертається до норми вже через 48–72 години. Така швидка динаміка робить КК-МВ особливо корисним маркером для діагностики ранніх повторних інфарктів. [100]

Клінічне значення КК-МВ полягає не лише в первинній діагностиці, а й у можливості точного моніторингу перебігу гострого періоду захворювання. Оскільки цей показник швидко знижується після припинення некрозу, він залишається найнадійнішим інструментом для виявлення розширення зони інфаркту або виникнення нових вогнищ пошкодження в перші дні госпіталізації. Більше того, рівень КК-МВ дозволяє побічно оцінити успішність проведеної реперфузії: швидке зростання та наступний спад активності ферменту часто свідчать про відновлення кровотоку в ураженій судині. Таким чином, цей маркер допомагає лікарю оперативно коригувати тактику лікування та оцінювати стабільність стану пацієнта в динаміці.

Клінічні дослідження підтверджують, що пікові значення КК-МВ є важливим предиктором розвитку серцевої недостатності та несприятливого ремоделювання лівого шлуночка. Зокрема, встановлено, що ранній піковий рівень КК-МВ із пороговим значенням 48,2 нг/мл асоціюється зі значним ризиком патологічного ремоделювання серця протягом перших шести місяців після виписки. Високі рівні цього ферменту після процедури черезшкірного коронарного втручання, що втричі перевищують верхню межу норми, є незалежним предиктором трирічної смертності. [101]

Окрім прогнозування виживання, рівень КК-МВ має сильний кореляційний зв'язок із розміром сформованого рубця. Також встановлено, що значне підвищення КК-МВ є незалежним фактором ризику розвитку контраст-індукованої нефропатії (КІН). Зокрема, у пацієнтів із логарифмічно перетвореними значеннями КК-МВ понад 4,7 частота розвитку КІН була у 3,4

раза вищою, що вказує на прямий зв'язок між обсягом некрозу міокарда та погіршенням функції нирок. [102, 103]

Білок, що зв'язує жирні кислоти серцевого типу (H-FABP)

Білок, що зв'язує жирні кислоти серцевого типу (H-FABP), є низькомолекулярним цитоплазматичним білком, який бере участь у метаболізмі жирних кислот у міокарді. Завдяки своїй малій масі та розчинності, його рівень стрімко зростає в кровотоку (менше ніж за одну годину) після пошкодження кардіоміоцитів, досягаючи піку через 4–6 годин і повертаючись до вихідних значень вже через добу. [104] Оскільки H-FABP виявляється в плазмі значно раніше, ніж серцеві тропоніни, він розглядається як надранній біомаркер гострого інфаркту міокарда та ефективний інструмент для діагностики реінфарктів. [105]

Особлива цінність H-FABP полягає в його здатності відображати мінімальні пошкодження міокарда ще на етапі ішемії, до початку масивного некрозу. У клінічній практиці цей маркер часто використовується для «відсіву» пацієнтів із підозрою на ГКС у перші години після появи болю, коли результати тропонінового тесту ще можуть бути негативними. Крім того, здатність білка швидко елімінуватися з кровотоку дозволяє лікарям чітко розмежувати первинну подію від повторного епізоду ішемії в ранньому післяопераційному періоді. Комбіноване визначення H-FABP разом із високочутливими тропонінами значно підвищує точність діагностики та дозволяє раніше розпочати реваскуляризаційну терапію.

Дослідження демонструють зв'язок між високим рівнем H-FABP та несприятливим прогнозом у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця. Встановлено, що підвищення концентрації цього білка є незалежним предиктором серцево-судинних подій та госпіталізацій, пов'язаних із гострою серцевою недостатністю. У пацієнтів із високим рівнем H-FABP частота несприятливих наслідків у 1,5 раза вища порівняно з групами з низькими

показниками. [106] Незважаючи на стабільність та високу тканинну специфічність цього білка, фахівці наголошують на необхідності подальших масштабних досліджень для остаточного визначення його прогностичної ролі при гострих коронарних синдромах. [107]

Аспартатамінотрансфераза

Аспартатамінотрансфераза (АСТ) — це фермент, який традиційно розглядається як маркер функціонального стану печінки, проте він широко представлений і в інших тканинах, зокрема в міокарді, скелетних м'язах та еритроцитах. В історичній ретроспективі АСТ була першим біомаркером, який почали використовувати для лабораторного підтвердження інфаркту міокарда ще до відкриття тропонінів та креатинкінази. Сьогодні, попри наявність високоспецифічних тестів, визначення активності АСТ переживає своєрідне «відродження» як допоміжний інструмент для оцінки глибини пошкодження тканин та загального метаболічного відгуку організму на гостру ішемію.

Особлива прогностична цінність АСТ при гострому інфаркті міокарда полягає в тому, що її підвищення відображає не лише безпосередню загибель кардіоміоцитів, а й системні порушення гемодинаміки. При значному зниженні серцевого викиду виникає явище вторинної гіпоксії печінки (так звана «шокова печінка»), що призводить до додаткового викиду трансаміназ у кровотік. Таким чином, екстремально високі рівні АСТ (понад 492 Од/л) стають індикатором критичного стану пацієнта, сигналізуючи про розвиток поліорганної недостатності ще до появи виражених клінічних симптомів. Це дає лікарю можливість більш агресивно підходити до тактики ведення хворого, розуміючи, що зона ураження виходить за межі суто серцевого м'яза. Крім того, динаміка АСТ тісно корелює з рівнями тропоніну та міоглобіну, що дозволяє використовувати її для перехресного контролю лабораторних даних.

Сучасним підходом до використання цього ферменту є розрахунок коефіцієнта Де Рітіса (співвідношення АСТ до АЛТ). У контексті гострого

коронарного синдрому цей індекс став набагато інформативнішим, ніж ізольоване вимірювання активності одного ферменту. Значення коефіцієнта понад 2,0 є потужним незалежним предиктором несприятливого довгострокового прогнозу. Воно часто вказує на повну оклюзію коронарної артерії та масивне пошкодження міокарда. Використання цього співвідношення дозволяє нівелювати вплив супутніх захворювань печінки та виділити саме кардіальний компонент ризику. У поєднанні з показниками натрійуретичних пептидів та високочутливих тропонінів, коефіцієнт Де Рітиса значно підвищує точність стратифікації ризику серцевої смерті та допомагає виявити пацієнтів, які потребують інтенсивного спостереження після виписки. [108, 109]

Інші біомаркери некрозу міокарда

Окрім загальноприйнятих лабораторних тестів, сучасна кардіологія досліджує низку специфічних білків, які дозволяють зазирнути в молекулярні механізми пошкодження серця ще до того, як вони стануть очевидними на ЕКГ або за допомогою стандартних методів візуалізації. Вивчення цих показників допомагає сформувати цілісне уявлення про стан пацієнта в найгострішій фазі захворювання.

Міоглобін є низькомолекулярним гемопротеїном, який забезпечує транспорт кисню в цитоплазмі м'язових клітин серця та скелетної мускулатури. Завдяки своїй надзвичайно малій масі він здатний до швидкої дифузії крізь пошкоджені клітинні мембрани вже в перші тридцять хвилин після розвитку ішемії. Це робить міоглобін одним із найшвидших індикаторів клітинного руйнування. Проте його низька кардіоспецифічність залишається серйозним обмеженням, оскільки будь-яке пошкодження м'язів або інтенсивне фізичне навантаження призводить до зростання його концентрації. У сучасних діагностичних протоколах міоглобін цінується за його високу негативну прогностичну цінність. Якщо через кілька годин після появи болю в грудях

рівень цього білка залишається в межах норми, лікар може з високою впевненістю виключити великовогнищевий інфаркт. Це дозволяє уникнути зайвих госпіталізацій та фокусуватися на пошуку інших причин больового синдрому. Дослідження підтверджують, що кожна одиниця зростання рівня міоглобіну значно обтяжує прогноз, вказуючи на масивність пошкодження тканин. [110]

Серцевий міозин-зв'язуючий білок С (сMyC) — це специфічний структурний протеїн, що локалізується виключно в міокарді. Цікаво, що його концентрація в серцевих клітинах значно перевищує концентрацію тропонінів, що зумовлює його надшвидку появу в плазмі крові при найменшому пошкодженні. За своєю діагностичною ефективністю сMyC не поступається сучасним високочутливим тропоніновим тестам, а за швидкістю зростання навіть перевершує їх. Особливе значення має пороговий показник нижче 10 нанограм на літр, який дозволяє безпечно виключити гостру патологію вже на ранньому етапі перебування пацієнта в приймальному відділенні. Використання цього маркера допомагає ефективно розподіляти ресурси медичних установ, ідентифікуючи пацієнтів із мінімальним ризиком серцевих ускладнень у найближчий місяць. [111]

Ішемічно-модифікований альбумін (ІМА) являє собою унікальну форму сироваткового альбуміну, структура якого змінюється під впливом патологічних факторів. Головна особливість ІМА полягає в тому, що він є маркером ішемії, а не некрозу. Це означає, що рівень білка зростає ще на стадії кисневого голодування клітин, коли пошкодження ще має зворотний характер. Гіпоксія, вплив вільних радикалів та ацидоз призводять до деформації амінокислотного ланцюга альбуміну, що миттєво фіксується лабораторними методами. Клінічні дані свідчать, що пацієнти з підвищеним рівнем ІМА мають значно вищий ризик розвитку серйозних серцево-судинних ускладнень

протягом року. Цей маркер допомагає виявити пацієнтів із прихованою ішемією, яка не супроводжується масивною загибеллю клітин, але потребує активної терапії для запобігання майбутнім інфарктам.

Лактатдегідрогеназа (ЛДГ) — це фермент, який бере участь у процесах енергообміну та перетворенні лактату на піруват. Традиційно його вважали застарілим маркером через пізнє зростання в крові, проте сучасна наука відкрила нові грані його прогностичного значення. ЛДГ виявилася потужним предиктором несприятливого ремоделювання серця. Висока активність цього ферменту після перенесеного гострого стану свідчить про глибокі метаболічні зрушення та значний обсяг ураженої тканини, що в майбутньому призводить до розширення камер серця та зниження його насосної функції. Таким чином, ЛДГ дозволяє прогнозувати розвиток серцевої недостатності на тривалу перспективу, що є критично важливим для планування реабілітації пацієнта та вибору медикаментозної підтримки для збереження структури лівого шлуночка. [112]

2.4. Біомаркери ремоделювання серця

Галектин-3 (Gal-3)

Галектин-3 (Gal-3) — це специфічний глікопротеїн, що належить до родини лектинів, які зв'язують бета-галактозиди. У контексті кардіології він виступає як ключовий медіатор фіброзу та запалення. Хоча цей білок експресується в різних тканинах, його поява в міокарді у великих концентраціях завжди свідчить про активацію патологічних процесів відновлення, що призводять до заміщення м'язової тканини сполучною.

Патофізіологічна роль Gal-3 у післяінфарктному періоді полягає в його здатності активувати макрофаги та стимулювати проліферацію міофібробластів. Після гострого пошкодження серця макрофаги починають секретувати Gal-3 у позаклітинний матрикс. Це запускає каскад реакцій, що призводять до надлишкового відкладення колагену. З одного боку, це необхідно для формування міцного рубця в зоні некрозу, але з іншого — дифузне накопичення Gal-3 у неінфарктних зонах призводить до глобального фіброзу та підвищення жорсткості стінок лівого шлуночка. Таким чином, цей білок є прямим індикатором несприятливого ремоделювання, яке з часом трансформується в хронічну серцеву недостатність.

Клінічне значення Gal-3 підтверджується його здатністю прогнозувати ризик виникнення фібриляції передсердь, особливо при рівнях, що перевищують 16 нг/мл. Оскільки фіброз є морфологічною основою для виникнення аритмій, висока концентрація галектину-3 вказує на глибоку структурну перебудову передсердь. Встановлено, що пацієнти з підвищеним рівнем цього білка мають значно вищий ризик серцево-судинної смерті та повторних госпіталізацій. Особливо важливою є діагностична цінність вимірювання Gal-3 на 30-й день після інфаркту: саме цей показник найкраще корелює з розвитком систолічної та діастолічної дисфункції протягом

наступних шести місяців, перевершуючи за точністю результати, отримані в першу добу захворювання. [113]

Окрім прогностичної ролі, Gal-3 розглядається як потенційна мішень для терапії. Сучасні дослідження вказують на те, що рівні цього білка можуть знижуватися під впливом антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів та деяких метаболічних препаратів, що відкриває шлях до медикаментозного контролю процесів фіброзу. Також спостерігається чітка кореляція між концентрацією Gal-3 та складністю коронарних уражень за шкалою SYNTAX, що робить його універсальним маркером тяжкості атеросклеротичного процесу. Важливо підкреслити, що прогностична сила галектину-3 не залежить від рівня тропонінів, що дозволяє використовувати його як самостійний інструмент для оцінки ризику серцевої недостатності незалежно від обсягу первинного некрозу. [114]

Розчинний білок-інгібітор пухлиноутворення-2 (sST2)

Розчинний білок-інгібітор пухлиноутворення-2 (sST2), є розчинною ізоформою рецептора інтерлейкіну-33 і належить до родини рецепторів інтерлейкіну-1. У кардіології sST2 розглядається як унікальний маркер механічного розтягнення кардіоміоцитів та активації фіброзних процесів. На відміну від натрійуретичних пептидів, рівень sST2 не залежить від віку, індексу маси тіла або функції нирок, що робить його надзвичайно стабільним та точним прогностичним інструментом.

Патофізіологічна роль sST2 полягає в його здатності блокувати захисні ефекти інтерлейкіну-33 (IL-33). У нормі IL-33 зв'язується з мембранною формою рецептора ST2L, що забезпечує кардіопротекторну дію: зменшує фіброз, запобігає гіпертрофії та апоптозу клітин. Однак при гострому пошкодженні міокарда концентрація розчинної форми (sST2) стрімко зростає. Вона діє як «пастка» для IL-33, перехоплюючи його і не даючи зв'язатися з захисними рецепторами на поверхні серця. Це призводить до

неконтрольованого прогресування фіброзу та патологічного ремоделювання лівого шлуночка, що фактично позбавляє міокард природного захисту від ішемічного стресу.

Клінічні дослідження підтверджують, що рівень sST2 понад 70 нг/мл у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда корелює з початком масивної активації нейрогормональних систем та несприятливим зворотним ремоделюванням. Встановлено, що у хворих із високою концентрацією цього білка ризик виникнення серйозних серцево-судинних подій, включаючи кардіогенний шок та шлуночкові аритмії, у шість разів вищий порівняно з пацієнтами з нормальними показниками. Особливо важливою є роль sST2 як провідника в персоналізованій терапії: високі рівні маркера вказують на необхідність агресивного фармакологічного втручання із застосуванням антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів або інгібіторів ангіотензинових рецепторів та несприлизину для запобігання дилатації камер серця. [115]

Крім того, sST2 демонструє високу ефективність у довгостроковому прогнозуванні. Навіть через п'ять років після перенесеного інфаркту пацієнти з рівнем білка понад 72,3 нг/мл мають на 52% вищий ризик смертності. Найкращі результати стратифікації ризику досягаються при комбінованому використанні sST2 разом із NT-proBNP, оскільки ці маркери відображають різні аспекти патології: натрійуретичний пептид — об'ємне перевантаження, а sST2 — активність фіброзу та структурної перебудови. Це дозволяє лікареві не лише оцінити поточний стан гемодинаміки, а й спрогнозувати швидкість прогресування серцевої недостатності, адаптуючи лікувальний план під конкретні біологічні потреби пацієнта. [116]

Сечова кислота

Сечова кислота є кінцевим продуктом розпаду пуринових нуклеотидів ендогенного та екзогенного походження. Протягом тривалого часу її роль у кардіології була предметом жорстких дискусій: чи є вона самостійним

фактором пошкодження, чи лише супутнім маркером метаболічного синдрому. Проте сучасні дані, починаючи з класичного Фрамінгемського дослідження, переконливо доводять, що гіперурикемія є незалежним предиктором розвитку інфаркту міокарда та несприятливих серцево-судинних подій.

Патофізіологічний механізм впливу сечової кислоти на серцево-судинну систему є комплексним. З одного боку, сечова кислота в низьких концентраціях може виявляти антиоксидантні властивості в плазмі крові. Проте при гострому коронарному синдромі ситуація кардинально змінюється. Під час ішемії та подальшої реперфузії активується фермент ксантиноксидаза, що призводить не лише до зростання рівня сечової кислоти, а й до масивного вивільнення вільних радикалів кисню. Цей процес провокує дисфункцію ендотелію, посилює запалення в судинній стінці та стимулює проліферацію гладком'язових клітин судин, що прискорює атерогенез. Таким чином, високий рівень сечової кислоти при госпіталізації є відображенням інтенсивності оксидативного стресу, що відбувається безпосередньо в зоні міокардіального пошкодження.

Клінічне значення сечової кислоти особливо чітко проявляється у пацієнтів після первинного черезшкірного коронарного втручання. Встановлено, що піковий рівень цього показника є набагато точнішим прогностичним фактором 30-денної та річної смертності, ніж рівень при госпіталізації. Гіперурикемія тісно пов'язана з важкістю стану пацієнта за класифікацією Killip, частотою розвитку кардіогенного шоку та необхідністю застосування допоміжного кровообігу. Для молодих пацієнтів порогове значення сечової кислоти понад 5,2 мг/дл вже вказує на критичне зростання ризику серйозних ускладнень. Більше того, рівень сечової кислоти в плазмі крові залишається надійним індикатором порушення мікроциркуляції (феномен no-reflow) навіть після успішного відновлення прохідності магістральної коронарної артерії. [117]

Особливий інтерес викликає зв'язок між сечовою кислотою та розвитком гострої серцевої недостатності при ГКС. Високі концентрації цього маркера

асоціюються зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та необхідністю інтенсивної діуретичної терапії. Незважаючи на те, що сечова кислота часто корелює з функцією нирок, метааналізи підтверджують її самостійну прогностичну цінність щодо внутрішньолікарняної летальності. Розуміння цих механізмів відкриває нові перспективи для терапевтичного втручання, де корекція рівня сечової кислоти може стати додатковим важелем у профілактиці структурного ремоделювання серця та покращенні довгострокового прогнозу у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда. [118]

2.5. Вазоактивні біомаркери

Нейропептид-Ү (NPҮ)

Нейропептид Ү (NPҮ) — це потужний вазоконстрикторний пептид, що складається з 36 амінокислот. У серцево-судинній системі він функціонує як ко-трансмiтер, що накопичується та вивільняється разом із норадреналіном із закінчень симпатичних нервiв. У ситуаціях критичного стресу, таких як гострий інфаркт міокарда, спостерігається масивна симпатична гіперактивність, що призводить до значного викиду NPҮ у системний кровотік та безпосередньо в тканини серця.

Патофізіологічне значення NPҮ полягає в його здатності викликати тривалий та стійкий спазм коронарних мікросудин. На відміну від норадреналіну, ефект якого швидко нівелюється, вазоконстрикція, викликана нейропептидом Ү, є більш тривалою та резистентною до стандартної терапії. Встановлено, що NPҮ вибірково діє на рецептори типу Ү1, розташовані на дрібних артеріолах, що призводить до критичного обмеження мікроциркуляторного кровотоку. Навіть після успішної реваскуляризації магістральної артерії за допомогою черезшкірного втручання, високі рівні NPҮ можуть підтримувати стан ішемії на рівні капілярів. Це лежить в основі розвитку феномену «no-reflow» (відсутності реперфузії), який спостерігається у третини пацієнтів і асоціюється з більшою зоною інфаркту та низькою фракцією викиду лівого шлуночка в майбутньому.

Клінічні дослідження демонструють, що рівень нейропептиду Ү у плазмі крові під час гострої фази інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI) залишається підвищеним щонайменше протягом 48 годин. Високі концентрації NPҮ, виміряні в коронарному синусі або периферичній вені, є незалежними предикторами несприятливих наслідків. Зокрема, пацієнти з підвищеним рівнем цього пептиду мають значно вищий ризик розвитку гострої та хронічної серцевої недостатності, а також підвищену летальність протягом тривалого

періоду спостереження (понад 6 років). Це робить NPY не лише маркером тяжкості пошкодження, а й важливим прогностичним індикатором функціонального відновлення міокарда. [119]

Особливу увагу привертає проаритмогенний ефект NPY. У стані ішемії-реперфузії високі концентрації пептиду провокують виникнення шлуночкової тахікардії та фібриляції шлуночків. Механізм цього явища пов'язаний із дестабілізацією електричної активності кардіоміоцитів, яку неможливо повністю усунути стандартними бета-блокаторами. Сучасні експериментальні дані свідчать, що використання антагоністів Y1-рецепторів може стати новим кроком у лікуванні аритмій та покращенні мікроциркуляції. Блокування ефектів NPY дозволяє зменшити зону некрозу та посилити дію антиаритмічної терапії, що відкриває нові перспективи для персоналізованого підходу до пацієнтів із вираженою симпатичною активацією.[120]

Нейрегулін-1 (NRG-1)

Нейрегулін-1 (NRG-1) — це фундаментальний протеїн із родини епідермальних факторів росту, який виступає ключовим регулятором фізіологічного стану кардіоміоцитів, їхнього виживання та здатності до регенеративної відповіді. Біологічна активність NRG-1 реалізується через складну систему зв'язування з тирозинкіназними рецепторами родини ErbB, зокрема ErbB2 та ErbB4. У нормальних умовах NRG-1 синтезується ендотеліальними клітинами коронарних мікросудин, забезпечуючи постійну паракринну підтримку міокарда, підтримуючи структурну цілісність саркомерів та ефективність енергетичного обміну в серцевому м'язі.

Патофізіологічне значення NRG-1 при гострому інфаркті міокарда полягає в його потужній антифібротичній та імуномодуючій дії. Під час ішемії та подальшої реперфузії цей фактор виступає як критичний захисний агент, що здатний обмежувати масштаби запальної відповіді. Встановлено, що NRG-1 ефективно пригнічує патологічну активацію моноцитів та значно

знижує продукцію прозапальних цитокінів, що безпосередньо призводить до зменшення вираженості набряку тканин та збереження цілісності мікроциркуляторного русла. Проте клінічні дані щодо динаміки цього маркера при гострому інфаркті з підйомом сегмента ST (STEMI) демонструють тривожну тенденцію: рівень циркулюючого NRG-1 у багатьох пацієнтів суттєво знижується безпосередньо після проведення реваскуляризації. Такий дефіцит фактора може виступати раннім біологічним маркером формування мікросудинної обструкції та бути одним із провідних чинників прогресування діастолічної дисфункції лівого шлуночка.

Особливий науковий інтерес викликає вплив NRG-1 на електричну стабільність серця в постінфарктному періоді. Шляхом селективного пригнічення експресії матриксної металопротеїнази-9 (MMP-9) та одночасного підвищення рівня міжклітинного білка провідності — конексину-43 (Cx43), цей протеїн сприяє відновленню нормальної прохідності електричного імпульсу крізь пошкоджені зони. Це має вирішальне значення, оскільки покращення електрофізіологічних параметрів міокарда під дією NRG-1 суттєво знижує вразливість серця до фатальних шлуночкових аритмій, створюючи умови для стабільного ритму навіть у присутності ішемічного рубця.

На сучасному етапі Нейрегулін-1 розглядається не лише як діагностичний показник, а й як потужний інструмент для біологічного відновлення серцевої функції. Хоча методи дистанційного ішемічного кондиціювання (RIC) у експериментах на тваринах стимулювали синтез ендогенного NRG-1, у клінічних умовах ці ефекти виявилися менш вираженими, що підкреслює необхідність пошуку методів прямої доставки фактора. Використання рекомбінантного людського NRG-1 або інноваційних мікрочастинок для інтраміокардіального введення вже продемонструвало вражаючі результати щодо стабілізації насосної функції серця та запобігання його розширенню. Подальше глибоке вивчення ролі NRG-1 дозволить більш точно виділяти групи пацієнтів із високим ризиком патологічної перебудови серця та впроваджувати

стратегії стимуляції природного відновлення міокарда після ішемічної катастрофи. [121, 122]

2.6 Висновки за розділом 2

Аналіз сучасного стану лабораторної діагностики гострого коронарного синдрому та постінфарктного періоду свідчить про стрімку еволюцію концепції біомаркерів: від простих індикаторів некрозу до складних мультимаркерних систем, що відображають різні ланки патогенезу. Проведене дослідження дозволяє стверджувати, що ізольоване використання «золотого стандарту» — серцевих тропонінів — хоча і залишається критично важливим для встановлення діагнозу, проте є недостатнім для цілісного прогнозування перебігу захворювання та оцінки ризику структурної перебудови серця.

Встановлено, що ключову роль у ранній стратифікації ризику відіграють маркери надранньої фази, такі як міоглобін та серцевий міозин-зв'язуючий білок С. Їхня здатність до швидкої дифузії в кровотік дозволяє лікарю приймати критичні рішення в перші години госпіталізації. Водночас, особливу наукову та практичну цінність становлять біомаркери ішемії, зокрема ішемічно-модифікований альбумін, який фіксує метаболічні порушення ще до настання незворотної загибелі кардіоміоцитів, що відкриває вікно можливостей для максимально раннього терапевтичного втручання.

Окремим вагомим блоком у системі моніторингу виступають маркери ремоделювання та фіброзу, серед яких провідне місце посідають галектин-3 та розчинний білок sST2. На відміну від традиційних показників, ці молекули відображають активність позаклітинного матриксу та інтенсивність заміщення функціонального міокарда сполучною тканиною. Висока концентрація sST2 є прямим індикатором блокування захисних механізмів серця, що неминуче призводить до розширення камер серця та розвитку хронічної серцевої недостатності. Розуміння цих процесів дозволяє перейти від стандартизованого лікування до персоналізованої антиремоделюючої терапії.

Дослідження вазоактивних та метаболічних маркерів, таких як нейропептид Y та сечова кислота, розкриває важливість нейрогуморальної

активації та оксидативного стресу в генезі післяінфарктних ускладнень. Виявлено, що гіперсимпатикотонія, зафіксована через високий рівень нейропептиду Y, є одним із головних чинників розвитку феномену «no-reflow» та фатальних порушень ритму, які часто стають причиною раптової серцевої смерті навіть за умови успішної реваскуляризації.

Особливий прогностичний потенціал має нейрегулін-1, який на сьогодні розглядається як індикатор регенераторних можливостей міокарда. Його дефіцит у постінфарктному періоді корелює з важкістю мікросудинного пошкодження та низьким потенціалом до відновлення насосної функції серця.

Таким чином, комбіноване використання біомаркерів, що охоплюють різні патофізіологічні рівні — некроз, запалення, механічне розтягнення, фіброз та нейрогуморальний дисбаланс — є найбільш перспективним підходом у сучасній кардіології. Це дозволяє не лише з високою точністю діагностувати гостру фазу захворювання, а й формувати довгостроковий прогностичний профіль пацієнта, що є фундаментом для запобігання інвалідизації та покращення якості життя хворих після ішемічної катастрофи.

ВИСНОВКИ

У магістерській роботі проведено комплексний аналіз та теоретичне узагальнення клініко-лабораторних показників, що визначають ступінь тяжкості та прогноз у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда. Одержані результати дозволяють сформулювати такі висновки:

1. **Еволюція діагностичних підходів:** Встановлено, що сучасна діагностика інфаркту міокарда перейшла від констатації факту некрозу до глибокого молекулярного аналізу стану міокарда. Четверте універсальне визначення інфаркту міокарда акцентує увагу на важливості диференціації між ішемічним пошкодженням та іншими причинами загибелі кардіоміоцитів, що потребує впровадження високоспецифічних лабораторних тестів.
2. **Роль прогностичних шкал:** Доведено, що використання клінічних шкал (GRACE, TIMI) та класифікації Killip на ранньому госпітальному етапі є критично важливим для стратифікації пацієнтів за групами ризику. Проте клінічні шкали мають вищу прогностичну точність лише в поєднанні з динамічним моніторингом серцевих біомаркерів, що дозволяє виявляти пацієнтів із високим ризиком ранньої летальності та повторних коронарних подій.
3. **Діагностична значущість маркерів некрозу:** «Золотим стандартом» верифікації пошкодження міокарда залишаються високочутливі серцеві тропоніни (hs-cTn). Їх застосування дозволяє значно скоротити «діагностичне вікно» та верифікувати інфаркт у перші години. Водночас визначення КФК-МВ зберігає свою цінність як надійного індикатора реінфаркту в постінфарктному періоді.
4. **Прогностична роль показників стресу та фіброзу:** Виявлено, що рівень NT-proBNP є найбільш чутливим маркером гемодинамічного стресу та розвитку гострої серцевої недостатності. Поряд із цим, сучасні маркери патологічного ремоделювання, такі як розчинний білок sST2 та галектин-3,

дозволяють прогнозувати ризик хронізації серцевої недостатності та патологічного розширення камер серця на етапах, коли інструментальні методи (ЕхоКГ) ще не фіксують структурних змін.

5. **Вазоактивна та регенеративна регуляція:** Встановлено особливу роль нейропептиду Y (NPY) та нейрегуліну-1 (NRG-1) у визначенні тяжкості перебігу ІМ. Високий рівень NPY асоціюється з вираженою мікросудинною обструкцією (феномен no-reflow) та ризиком фатальних аритмій. На противагу цьому, нейрегулін-1 виступає індикатором регенеративного потенціалу серця, а його дефіцит свідчить про високу ймовірність несприятливого ремоделювання лівого шлуночка.

6. **Перспективи мультимаркерного підходу:** Обґрунтовано, що найбільш ефективною стратегією оцінки ступеня тяжкості інфаркту міокарда є мультимаркерний підхід, який включає одночасну оцінку маркерів некрозу, запалення, міокардіального стресу та нейрогуморальної активації. Це дозволяє реалізувати принципи персоналізованої медицини, забезпечуючи індивідуальний підхід до лікування та реабілітації кожного пацієнта.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. European Society of Cardiology: the 2023 Atlas of Cardiovascular Disease Statistics / A. Timmis, V. Aboyans, P. Vardas et al. // *European Heart Journal*. – 2024. – Vol. 45, Iss. 38. – P. 4019–4062. – URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae466>.
2. Aimo A. Imaging, Biomarker, and Clinical Predictors of Cardiac Remodeling in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / A. Aimo, H. K. Gaggin, A. Barison et al. // *JACC Heart Fail.* – 2019. – Vol. 7, No. 9. – P. 782–794.
3. World Health Organization. Working Group on the Establishment of Ischemic Heart Disease Registers. Report of the Fifth Working Group, Copenhagen. Geneva : WHO, 1971. (Report No. Eur 8201 (5)).
4. Myocardial infarction redefined—a consensus document for the Redefinition of Myocardial Infarction / The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee // *European Heart Journal*. – 2000. – Vol. 21. – P. 1502–1513. doi: 10.1053/euhj.2000.2305.
5. Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe et al. // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126, No. 16. – P. 2020–2035. doi: 10.1161/CIR.0b013e31826e1058.
6. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe et al. // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138, No. 20. – P. e618–e651. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.
7. Ooi D. S. Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatine kinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology / D. S. Ooi, P. A. Isotalo, J. P. Veinot // *Clinical Chemistry*. – 2000. – Vol. 46. – P. 338–344.
8. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu et al. // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364, No. 9438. – P. 937–952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
9. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study / S. S. Anand, S. Islam, A. Rosengren et al. // *European Heart Journal*. – 2008. – Vol. 29, No. 7. – P. 932–940. doi: 10.1093/eurheartj/ehn018.
10. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians / M. J. Stampfer, M. R. Malinow, W. C. Willett et al. // *JAMA*. – 1992. – Vol. 268, No. 7. – P. 877–881.
11. Familial clustering of myocardial infarction in first-degree relatives: a nationwide study / M. Nielsen, C. Andersson, T. A. Gerds et al. // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34, No. 16. – P. 1198–1203. doi: 10.1093/eurheartj/eht037.

12. A genomewide linkage study of 1,933 families affected by premature coronary artery disease: The British Heart Foundation (BHF) Family Heart Study / N. J. Samani, P. Burton, M. Mangino et al. // *American Journal of Human Genetics*. – 2005. – Vol. 77, No. 6. – P. 1011–1020.
13. Premature myocardial infarction novel susceptibility locus on chromosome 1P34-36 identified by genomewide linkage analysis / Q. Wang, S. Rao, G. Q. Shen et al. // *American Journal of Human Genetics*. – 2004. – Vol. 74, No. 2. – P. 262–271.
14. Bentzon J. F. Mechanisms of plaque formation and rupture / J. F. Bentzon, F. Otsuka, R. Virmani, E. Falk // *Circulation Research*. – 2014. – Vol. 114, No. 11. – P. 1852–1866.
15. Shah A. J. ST Elevation Myocardial Infarction / A. J. Shah, S. Nagalli, J. P. Higgins // *StatPearls* [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2023. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532281/>.
16. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view / E. Falk, M. Nakano, J. F. Bentzon et al. // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34, No. 10. – P. 719–728.
17. Sandoval Y. Myocardial infarction type 2 and myocardial injury / Y. Sandoval, K. Thygesen // *Clinical Chemistry*. – 2017. – Vol. 63, No. 1. – P. 101–107.
18. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischemic myocardial injury / G. Cediel, M. Gonzalez-del-Hoyo, A. Carrasquer et al. // *Heart*. – 2017. – Vol. 103, No. 8. – P. 616–622.
19. Universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J. S. Alpert, H. D. White et al. // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol. 28, No. 20. – P. 2525–2538.
20. Jangaard N. Incidence, frequency and clinical characteristics of type 3 myocardial infarction in clinical practice / N. Jangaard, L. Sarkisian, L. Saaby et al. // *Am J Med*. – 2017. – Vol. 130, No. 7. – P. 862.e9–862.e14.
21. Selvanayagam J. B. Effects of off-pump versus on-pump coronary surgery on reversible and irreversible myocardial injury: a randomized trial using cardiovascular magnetic resonance imaging and biochemical markers / J. B. Selvanayagam, S. E. Petersen, J. M. Francis et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, No. 3. – P. 345–350.
22. Selvanayagam J. B. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging / J. B. Selvanayagam, I. Porto, K. Channon et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111, No. 8. – P. 1027–1032.
23. Rahimi K. Prognostic value of coronary revascularisation-related myocardial injury: a cardiac magnetic resonance imaging study / K. Rahimi, A. P. Banning, A. S. Cheng et al. // *Heart*. – 2009. – Vol. 95, No. 23. – P. 1937–1943.

24. Zeitouni M. Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting / M. Zeitouni, J. Silvain, P. Guedeney et al. // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39, No. 13. – P. 1100–1109.
25. Ndrepepa G. High-sensitivity troponin T and mortality after elective percutaneous coronary intervention / G. Ndrepepa, R. Colleran, S. Braun et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – Vol. 68, No. 21. – P. 2259–2268.
26. Garcia-Garcia H. M. Standardized endpoint definitions for coronary intervention trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document / H. M. Garcia-Garcia, E. P. McFadden, A. Farb et al. // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39, No. 25. – P. 2192–2207.
27. Pegg T. J. Utility of cardiac biomarkers for the diagnosis of type V myocardial infarction after coronary artery bypass grafting: insights from serial cardiac MRI / T. J. Pegg, Z. Maunsell, T. D. Karamitsos et al. // *Heart.* – 2011. – Vol. 97, No. 10. – P. 810–816.
28. Jørgensen P. H. Optimal cut-off value for cardiac troponin I in ruling out type 5 myocardial infarction / P. H. Jørgensen, M. Nybo, M. K. Jensen et al. // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2014. – Vol. 18, No. 5. – P. 544–550.
29. Wang T. K. Diagnosis of MI after CABG with high-sensitivity troponin T and new ECG or echocardiogram changes: relationship with mortality and validation of the universal definition of MI / T. K. Wang, R. A. Stewart, T. Ramanathan et al. // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* – 2013. – Vol. 2, No. 4. – P. 323–333.
30. Thielmann M. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: peri-operative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery / M. Thielmann, V. Sharma, N. Al-Attar et al. // *Eur Heart J.* – 2017. – Vol. 38, No. 31. – P. 2392–2411.
31. Roffi M. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / M. Roffi, C. Patrono, J. P. Collet et al. // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37, No. 3. – P. 267–315.
32. Ibanez B. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall et al. // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39, No. 2. – P. 119–177.

33. Weil B. R. Troponin Release and Reversible Left Ventricular Dysfunction After Transient Pressure Overload / B. R. Weil, G. Suzuki, R. F. Young et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol. 71, No. 25. – P. 2906–2916.
34. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS., Study Group on Biomarkers in Cardiology of ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2012 Sep;33(18):2252-7.
35. Byrne R. A. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes / R. A. Byrne, X. Rossello, J. J. Coughlan et al. // *European Heart Journal.* – 2023. – Vol. 44, No. 38. – P. 3720–3826.
36. Granger C. B. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events / C. B. Granger, R. J. Goldberg, O. Dabbous et al. // *Archives of Internal Medicine.* – 2003. – Vol. 163, No. 19. – P. 2345–2353.
37. Antman E. M. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI / E. M. Antman, M. Cohen, P. J. Bernink et al. // *JAMA.* – 2000. – Vol. 284, No. 7. – P. 835–842.
38. Morrow D. A. The SIMPLE risk index for predicting 30-day mortality in STEMI / D. A. Morrow, E. M. Antman, A. Charlesworth et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106, No. 15. – P. 1903–1905.
39. Mullasari A. S. Killip class in the era of primary PCI: still a potent predictor of mortality / A. S. Mullasari, P. Balasubramanian, S. Khare // *Indian Heart Journal.* – 2021. – Vol. 73, No. 4. – P. 450–455.
40. Six A. J. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score / A. J. Six, B. E. Backus, J. C. Kelder // *Netherlands Heart Journal.* – 2008. – Vol. 16, No. 6. – P. 191–196.
41. Ibanez B. Evolving nature of myocardial infarction: a review of the tissue-level characterization / B. Ibanez, G. Heusch, M. Ovize et al. // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132, No. 10. – P. 943–953.
42. Risk stratification of patients with coronary artery disease / A. Carrasquer, G. Cediël, R. Sanchez et al. // *Interventional Cardiology Review.* – 2020. – Vol. 15. – e03. – URL: <https://doi.org/10.15420/icr.2019.23>.
43. Didangelos A. Proteomics of acute coronary syndromes / A. Didangelos, D. Simper, C. Monaco et al. // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2009. – Vol. 11. – P. 188–195.
44. Gu H. J. Comparative proteomic analysis in left ventricular remodeling following myocardial infarction in rats / H. J. Gu, C. B. Gao, J. L. Gong et al. // *Biomed. Environ. Sci.* – 2012. – Vol. 25. – P. 117–123.

45. Shavadia J. S. Novel multi-marker proteomics in phenotypically matched patients with ST-segment myocardial infarction / J. S. Shavadia, W. Alemayehu, C. Defilippi et al. // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2022. – Vol. 53. – P. 841–850.
46. Williams S. A. A proteomic surrogate for cardiovascular outcomes that is sensitive to multiple mechanisms of change in risk / S. A. Williams, R. Ostroff, M. A. Hinterberg et al. // *Sci. Transl. Med.* – 2022. – Vol. 14. – eabj9625.
47. Lukin A. Prognostic value of low and moderately elevated C-reactive protein in acute coronary syndrome / A. Lukin, K. Novak, S. Polić et al. // *Med. Sci. Monit.* – 2013. – Vol. 19. – P. 777–786.
48. Swiatkiewicz I. The usefulness of C-reactive protein for the prediction of post-infarct left ventricular systolic dysfunction and heart failure / I. Swiatkiewicz, P. R. Taub // *Kardiologia Polska*. – 2018. – Vol. 76. – P. 821–829.
49. Anzai T. Post-infarction inflammation and left ventricular remodeling: A double-edged sword / T. Anzai // *Circ. J.* – 2013. – Vol. 77. – P. 580–587.
50. Xia M. Impact of C-reactive protein on long-term mortality in acute myocardial infarction patients with diabetes and those without / M. Xia, C. Zhang, J. Gu et al. // *Clin. Chim. Acta*. – 2018. – Vol. 480. – P. 220–224.
51. Chaulin A. M. Biomarkers of acute myocardial infarction: Diagnostic and prognostic value / A. M. Chaulin, D. V. Duplyakov // *J. Clin. Pract.* – 2020. – Vol. 11. – P. 70–82.
52. McFadyen J. D. Dissociation of C-Reactive Protein Localizes and Amplifies Inflammation / J. D. McFadyen, J. Kiefer, D. Braig et al. // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1351.
53. Trinh K. The Role of Matrix Proteins in Cardiac Pathology / K. Trinh, M. S. Julovi, M. N. Rogers // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23. – P. 1338.
54. Mincu R. I. Preprocedural C-Reactive Protein Predicts Outcomes after Primary Percutaneous Coronary Intervention / R. I. Mincu, A. J. Rolf, D. Vinereanu et al. // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 41530.
55. Vanhaverbeke M. C-reactive protein during and after myocardial infarction in relation to cardiac injury / M. Vanhaverbeke, D. Veltman, N. Pattyn et al. // *Clin. Cardiol.* – 2018. – Vol. 41. – P. 1201–1206.
56. Stumpf C. C-reactive protein levels predict systolic heart failure and outcome in patients with first STEMI / C. Stumpf, A. Sheriff, S. Zimmermann et al. // *Arch. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 5. – P. 1086–1093.
57. Iwona S. C-Reactive Protein as a Risk Marker for Post-Infarct Heart Failure over a Multi-Year Period / S. Iwona, P. Magielski, J. Kubica // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22. – P. 3169.

58. Zahler D. C-reactive protein velocity and the risk of acute kidney injury among STEMI patients / D. Zahler, K. L. Rozenfeld, M. Stein et al. // *J. Nephrol.* – 2019. – Vol. 32. – P. 437–443.
59. Fu E. L. High-sensitivity C-reactive protein and the risk of chronic kidney disease progression / E. L. Fu, M. A. Franko, A. Obergfell et al. // *Am. Heart J.* – 2019. – Vol. 216. – P. 20–29.
60. Söğüt O. Prognostic value of the C-reactive protein to albumin ratio in patients undergoing primary PCI / O. Söğüt, T. Akdemir, M. M. Can // *Turk. J. Med. Sci.* – 2021. – Vol. 51. – P. 1281–1288.
61. Song J. Comparison of prognostic significance between serum fibrinogen and GRACE score / J. Song, T. Yu, Z. Sun et al. // *Coron. Artery Dis.* – 2020. – Vol. 31. – P. 124–129.
62. Ang L. Elevated Baseline Serum Fibrinogen: Effect on 2-Year Major Adverse Cardiovascular Events / L. Ang, O. Behnamfar, S. Palakodeti et al. // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6. – e006580.
63. Çetin M. Predictive value of fibrinogen-to-albumin ratio in acute coronary syndrome / M. Çetin, T. Erdoğan, T. Kırış et al. // *Herz.* – 2019. – Vol. 45. – P. 145–151.
64. Zhao Y. Usefulness of fibrinogen-to-albumin ratio to predict no-reflow / Y. Zhao, J. Yang, Y. Ji et al. // *Heart Vessels.* – 2019. – Vol. 34. – P. 1600–1607.
65. Liu G. Fibrinogen-to-albumin ratio predicts long-term outcomes for patients with STEMI / G. Liu, C. M. Fan, H. Guo et al. // *Exp. Ther. Med.* – 2021. – Vol. 21. – P. 1–9.
66. Celik I. E. Elevated serum fibrinogen levels and risk of contrast-induced AKI / E. Celik Ibrahim, A. Kurtul, M. Duran et al. // *Coron. Artery Dis.* – 2016. – Vol. 27. – P. 13–18.
67. Berezin A. Adverse Cardiac Remodelling after Acute Myocardial Infarction: Old and New Biomarkers / A. Berezin, A. A. Berezin // *Dis. Markers.* – 2020. – Vol. 2020. – Art. ID 1215802.
68. Fanola C. L. Interleukin-6 and the Risk of Adverse Outcomes in Patients After an Acute Coronary Syndrome: Observations From the SOLID-TIMI 52 Trial / C. L. Fanola, D. A. Morrow, C. P. Cannon et al. // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6, No. 5. – Art. ID e005637.
69. Ridker P. M. Comparison of interleukin-6, C-reactive protein, and low-density lipoprotein cholesterol as biomarkers of residual risk / P. M. Ridker, J. G. MacFadyen, R. J. Glynn et al. // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41, No. 31. – P. 2952–2961.

70. Zhuang X. The emerging role of interleukin-37 in cardiovascular diseases / X. Zhuang, B. Wu, J. Li et al. // *Immun. Inflamm. Dis.* – 2017. – Vol. 5, No. 4. – P. 373–379.
71. Li H. Interleukin-37 is increased in peripheral blood mononuclear cells of coronary heart disease patients and inhibits the inflammatory reaction / H. Li, C. Shen, B. Chen et al. // *Mol. Med. Rep.* – 2019. – Vol. 21, No. 1. – P. 151–160.
72. Liu K. IL-37 increased in patients with acute coronary syndrome and predicted major adverse cardiac events / K. Liu, Q. Tang, X. Zhu et al. // *Clin. Chim. Acta.* – 2017. – Vol. 468. – P. 140–144.
73. Yang T. Elevated plasma interleukin-37 and ROCK activation in patients with acute coronary syndrome / T. Yang, F. Fang, Y. Chen et al. // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, No. 6. – P. 9686–9695.
74. Wang J. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction / J. Wang, G. J. Tan, L. N. Han et al. // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2017. – Vol. 14, No. 2. – P. 135–150.
75. Dai J. Elevated plasma procalcitonin level predicts poor prognosis of ST elevation myocardial infarction in Asian elderly / J. Dai, B. Xia, X. Wu // *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* – 2018. – Vol. 78, No. 1-2. – P. 49–54.
76. Vitkon-Barkay I. Usefulness of Serum Procalcitonin as a Marker for Coexisting Infection in Patients With Acute Myocardial Infarction / I. Vitkon-Barkay, T. Lazarovitch, D. Marchaim et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 122, No. 5. – P. 729–734.
77. Reindl M. Association of Myocardial Injury with Serum Procalcitonin Levels in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction / M. Reindl, C. Tiller, M. Holzkecht et al. // *JAMA Netw. Open.* – 2020. – Vol. 3, No. 5. – Art. ID e207030.
78. Hashemipour S. V. Correlation between the serum procalcitonin level and the extension and severity of coronary artery disease / S. V. Hashemipour, A. R. Amirzadegan, M. Soleimani et al. // *Cardiovasc. Endocrinol. Metab.* – 2019. – Vol. 8, No. 2. – P. 62–66.
79. Chen Y. Diagnostic and prognostic value of biomarkers in acute myocardial infarction / Y. Chen, Y. Tao, L. Zhang et al. // *Postgrad. Med. J.* – 2019. – Vol. 95, No. 1122. – P. 210–216.
80. Israr M. Z. B-type natriuretic peptide molecular forms for risk stratification and prediction of outcome after acute myocardial infarction / M. Z. Israr, L. M. Heaney, L. L. Ng, T. Suzuki // *Am. Heart J.* – 2018. – Vol. 200. – P. 37–43.
81. Carvalho L. S. F. Change of BNP between admission and discharge after ST-elevation myocardial infarction (Killip I) improves risk prediction / L. S. F. Carvalho, L. A. C. Bogniotti, O. L. R. de Almeida et al. // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* – 2019. – Vol. 8, No. 7. – P. 643–651.

82. Wolsk E. Role of B-Type Natriuretic Peptide and N-Terminal Prohormone BNP as Predictors of Cardiovascular Morbidity and Mortality / E. Wolsk, B. Claggett, M. A. Pfeffer et al. // J. Am. Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6, No. 5. – Art. ID e004743.
83. Lee J.-W. Prognostic value of short-term follow-up B-type natriuretic peptide levels after hospital discharge in patients with acute myocardial infarction / J.-W. Lee, E. Choi, S. S. Khanam et al. // Int. J. Cardiol. – 2019. – Vol. 289. – P. 19–23.
84. Gong X. Association between N-terminal pro-BNP and 12 months major adverse cardiac events among patients admitted with NSTEMI / X. Gong, T. Zhang, S. Feng et al. // Ann. Palliat. Med. – 2021. – Vol. 10, No. 5. – P. 5231–5243.
85. Lindholm D. Association of Multiple Biomarkers with Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality After Acute Coronary Syndromes: A Secondary Analysis of the PLATO Biomarker Study / D. Lindholm, S. K. James, K. Gabrysch et al. // JAMA Cardiol. – 2018. – Vol. 3, No. 12. – P. 1160–1166.
86. Tiller C. Biomarker assessment for early infarct size estimation in ST-elevation myocardial infarction / C. Tiller, M. Reindl, M. Holzknecht et al. // Eur. J. Intern. Med. – 2019. – Vol. 64. – P. 57–62.
87. Zhang Z. Predictive risk factors of early onset left ventricular aneurysm formation in patients with acute ST-elevation myocardial infarction / Z. Zhang, J. Guo // Heart Lung. – 2020. – Vol. 49, No. 1. – P. 80–85.
88. Yildirim E. Association between copeptin and contrast-induced nephropathy in patients with ST-elevation myocardial infarction / E. Yildirim, A. T. Cabbar // Rev. Port. Cardiol. – 2019. – Vol. 38, No. 12. – P. 873–879.
89. Roczek-Janowska M. Prognostic value of copeptin in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention / M. Roczek-Janowska, M. Kacprzak, M. Dzieciol et al. // J. Thorac. Dis. – 2021. – Vol. 13, No. 7. – P. 4094–4103.
90. Lattuca B. Copeptin as a prognostic biomarker in acute myocardial infarction / B. Lattuca, V. Sy, L. S. Nguyen et al. // Int. J. Cardiol. – 2019. – Vol. 274. – P. 337–341.
91. Pamukcu H. E. Copeptin levels predict left ventricular systolic function in STEMI patients: A 2D speckle tracking echocardiography-based prospective observational study / H. E. Pamukcu, M. A. Felekoğlu, E. Algül et al. // Medicine. – 2020. – Vol. 99, No. 46. – Art. ID e23514.
92. Holinstat M. Normal platelet function / M. Holinstat // Cancer Metastasis Rev. – 2017. – Vol. 36, No. 2. – P. 195–198.
93. Taskesen T. Usefulness of Mean Platelet Volume to Predict Significant Coronary Artery Disease in Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary

- Syndromes / T. Taskesen, H. Sekhon, I. Wroblewski et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 119, No. 2. – P. 192–196.
94. Çanga Y. Mean Platelet Volume Predicts Short-term Prognosis in Young Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction / Y. Çanga, A. Emre, M. Karataş et al. // *J. Cardiovasc. Emergencies.* – 2019. – Vol. 5, No. 2. – P. 50–58.
95. Chunyang T. Predictive Value of Mean Platelet Volume/Platelet Count for Prognosis in Acute Myocardial Infarction / T. Chunyang, S. Jia, H. Dongxu et al. // *Int. Heart J.* – 2018. – Vol. 59, No. 2. – P. 286–292.
96. Aydin S. Biomarkers in acute myocardial infarction: Current perspectives / S. Aydin, K. Ugur, S. Aydin et al. // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2019. – Vol. 15. – P. 1–10.
97. Mohammad M. A. Usefulness of High Sensitivity Troponin T to Predict Long-Term Left Ventricular Dysfunction After ST-Elevation Myocardial Infarction / M. A. Mohammad, S. Koul, J. T. Lønborg et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 134. – P. 8–13.
98. Wanamaker B. L. Relationship Between Troponin on Presentation and In-Hospital Mortality in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention / B. L. Wanamaker, M. M. Seth, D. Sukul et al. // *J. Am. Heart Assoc.* – 2019. – Vol. 8, No. 19. – Art. ID e013551.
99. Lippi G. Predicting mortality with cardiac troponins: Recent insights from meta-analyses / G. Lippi, G. Cervellin, F. Sanchis-Gomar // *Diagnosis.* – 2019. – Vol. 8, No. 1. – P. 37–49.
100. Ghossein J. M. Heart failure following STEMI: A contemporary cohort study of incidence and prognostic factors / J. M. Ghossein, P. G. Postema, M. Conijn et al. // *Open Heart.* – 2017. – Vol. 4, No. 2. – Art. ID e000551.
101. Ndrepepa G. Comparative prognostic value of postprocedural creatine kinase myocardial band and high-sensitivity troponin T in patients with non-ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention / G. Ndrepepa, R. Colleran, S. Braun et al. // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* – 2018. – Vol. 91, No. 2. – P. 215–223.
102. Wei W. Predictive value of creatine kinase MB for contrast-induced acute kidney injury among myocardial infarction patients / W. Wei, L. Zhang, Y. Zhang et al. // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2021. – Vol. 21, No. 1. – P. 337.
103. Pöyhönen P. Peak CK-MB has a strong association with chronic scar size and wall motion abnormalities after revascularized non-transmural myocardial infarction / P. Pöyhönen, M. Kylmälä, P. Vesterinen et al. // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2018. – Vol. 18, No. 1. – P. 27.

104. Ye S. Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) as a biomarker for acute myocardial injury and long-term post-ischemic prognosis / S. Ye, Y. He, S. Wang et al. // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2018. – Vol. 39. – P. 1155–1163.
105. Moon M. G. Assessment of Heart-type Fatty Acid-binding Protein in the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction / M. G. Moon, C. H. Yoon, K. Lee et al. // *J. Korean Med. Sci.* – 2021. – Vol. 36, No. 9. – Art. ID e61.
106. Zhang H. W. Heart-type fatty acid-binding protein predicts cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: a prospective cohort study / H. W. Zhang, J. L. Jin, Y. S. Cao et al. // *Ann. Transl. Med.* – 2020. – Vol. 8, No. 20. – P. 1349.
107. Bivona G. Diagnostic and prognostic value of H-FABP in acute coronary syndrome: Still something to show / G. Bivona, L. Agnello, K. Bellia et al. // *Clin. Biochem.* – 2018. – Vol. 58. – P. 1–4.
108. Gao M. Association of serum transaminases with short- and long-term outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / M. Gao, Y. Cheng, Y. Zheng et al. // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2017. – Vol. 17, No. 1. – P. 43.
109. Steininger M. De-Ritis Ratio Improves Long-Term Risk Prediction after Acute Myocardial Infarction / M. Steininger, M. P. Winter, T. Reiberger et al. // *J. Clin. Med.* – 2018. – Vol. 7, No. 11. – P. 474.
110. Karaismailoğlu E. A statistical approach to evaluate the performance of cardiac biomarkers in predicting death due to acute myocardial infarction: Time-dependent ROC curve / E. Karaismailoğlu, Z. G. Dikmen, F. Akbıyık et al. // *Turk. J. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 48, No. 2. – P. 237–245.
111. Kaier T. E. Direct Comparison of Cardiac Myosin-Binding Protein C With Cardiac Troponins for the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction / T. E. Kaier, R. Twerenbold, C. Puelacher et al. // *Circulation.* – 2017. – Vol. 136, No. 16. – P. 1495–1508.
112. Ding M. Clinical diagnostic value of combined detection of IMA, D-D and MCP-1 in acute myocardial infarction / M. Ding, M. Li, H. Yang // *Exp. Ther. Med.* – 2021. – Vol. 21, No. 5. – P. 45
113. Branka M. Trend of Galectin-3 Levels in Patients with Non-ST-Elevation and ST-Elevation Myocardial Infarction / M. Branka, J. Andriana, N. N. Valentina et al. // *Medicina.* – 2022. – Vol. 58, No. 2. – P. 286.
114. Asleh R. Galectin-3 Levels and Outcomes after Myocardial Infarction: A Community Study / R. Asleh, M. Enriquez-Sarano, S. A. Jaffe et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 73, No. 18. – P. 2286–2295.

115. Aleksova A. Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome-There is Meat on the Bone / A. Aleksova, A. Paldino, A. P. Beltrami et al. // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8, No. 2. – P. 270.
116. Somuncu M. U. Predicting long-term cardiovascular outcomes in myocardial infarction survivors using multiple biomarkers / M. U. Somuncu, A. Avci, B. Kalayci et al. // *Biomark. Med.* – 2021. – Vol. 15, No. 12. – P. 899–910.
117. Maloberti A. The Role of Uric Acid in Acute and Chronic Coronary Syndromes / A. Maloberti, M. Biolcati, G. Ruzzenenti et al. // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, No. 17. – P. 4750.
118. Tscharre M. Uric acid is associated with long-term adverse cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention / M. Tscharre, R. Herman, M. Rohla et al. // *Atherosclerosis.* – 2018. – Vol. 270. – P. 173–179.
119. Gibbs T. Neuropeptide-Y Levels in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Relationship with Coronary Microvascular Function, Heart Failure, and Mortality / T. Gibbs, N. Tapoulal, M. Shanmuganathan et al. // *J. Am. Heart Assoc.* – 2022. – Vol. 11, No. 12. – e024850.
120. Kalla M. The cardiac sympathetic co-transmitter neuropeptide Y is pro-arrhythmic following ST-elevation myocardial infarction despite beta-blockade / M. Kalla, G. Hao, N. Tapoulal et al. // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41, No. 23. – P. 2168–2179.
121. Haller P. M. Relationship between plasma Neuregulin-1 and cardiac function in patients with ST-elevation myocardial infarction / P. M. Haller, I. F. Gonçalves, E. Acar et al. // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2022. – Vol. 23, No. 2. – P. 63.
122. Lin Y. Neuregulin-1, a microvascular endothelial-derived protein, protects against myocardial ischemia-reperfusion injury (Review) / Y. Lin, H. Liu, X. Wang // *Int. J. Mol. Med.* – 2020. – Vol. 46, No. 3. – P. 925–935.