

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Nauji miokardo pažeidimo žymenys ir jų reikšmė klinikinėje praktikoje
Novel Markers of Myocardial Damage and Their Significance in Clinical Practice**

Simona Loginovaitė VI kursas, 13 gr.

**Klinikinės medicinos institutas
Skubios medicinos klinika**

Darbo vadovas

Prof. dr. Pranas Šerpytis

Klinikos vadovas

Prof. dr. Pranas Šerpytis

2022-06-01

simona.loginovaite@gmail.com

SANTRAUKA

Širdies ir kraujagyslių ligos yra pagrindinė mirties ir neįgalumo priežastis visame pasaulyje. Pirminė širdies ir kraujagyslių ligų prevencija priklauso nuo gebėjimo nustatyti didelės rizikos asmenis anksčiau, nei išsivysto akivaizdūs klinikiniai reiškiniai. Todėl ankstyvas ir tikslus rizikos nustatymas yra labai svarbus. Nustatoma vis daugiau naujų biologinių žymenų, kuriais remiantis galima prognozuoti širdies ir kraujagyslių ligas. Biožymenys atlieka labai svarbų vaidmenį diagnozuojant, prognozuojant ir priimant sprendimus dėl širdies ir kraujagyslių ligų gydymo. Šioje apžvalgoje daugiausia dėmesio skiriama įvairiems perspektyviems biologiniams žymenims, kurie suteikia diagnostinės ir prognostinės informacijos. Miokardo audiniui būdingas širdies troponinas, didelio jautrumo širdies troponino tyrimai ir širdies tipo riebalų rūgštis surišantis baltymas - visi jie padeda diagnozuoti miokardo infarktą pirmosiomis valandomis po simptomų pasireiškimo. Uždegimo žymenys, tokie kaip augimo diferenciacijos faktorius 15, didelio jautrumo C reaktyvusis baltymas ir fibrinogenas leidžia prognozuoti miokardo infarktą ir mirtį. Su nėštumu susijęs plazmos baltymas A, mieloperoksidazė prognozuoja ūminio koronarinio sindromo riziką. Su lipoproteinais susijusi fosfolipazė A2 ir sekretinė fosfolipazė A2 prognozuoja pasikartojančius širdies ir kraujagyslių ligų įvykius. Natriuretiniai peptidai, ST2, endotelinas-1, vidurinio regiono proadrenomedulinas ir kopeptinas - visų šių biožymenų ypatinga nauda buvo patvirtinta įvairių tyrimų metu. Jie naudojami prognozuojant mirtį ir širdies nepakankamumo išsivystymo riziką po miokardo infarkto bei suteikti informacijos apie širdies nepakankamumo rizikos stratifikaciją. Taip pat tiriami sparčiai besivystantys nauji biožymenys, pavyzdžiui, mikroRNR. Svarbu paminėti, kad visi biomarkeriai atspindi skirtingus aterosklerozės vystymosi aspektus. Šios literatūrinės apžvalgos tikslas - išanalizuoti ir pristatyti pagrindinę informaciją apie šiuo metu naudojamus naujus perspektyvius miokardo pakenkimo žymenis, kurie suteikia diagnostinės ir prognostinės informacijos.

Raktažodžiai: biožymuo, širdies ir kraujagyslių ligos, prognozavimas, rizikos nustatymas

SUMMARY

Cardiovascular disease is the leading cause of death and disability worldwide. Primary prevention of cardiovascular disease relies on the ability to identify high-risk individuals before the development of obvious clinical events. Early and accurate risk identification is therefore essential. An increasing number of new biomarkers are being identified to predict cardiovascular disease. Biomarkers play a key role in the diagnosis, prognosis and treatment decisions for cardiovascular disease. This review focuses on various promising biomarkers that provide diagnostic and prognostic information. Myocardial tissue-specific cardiac troponin, high-sensitivity cardiac troponin assays and cardiac-type fatty acid binding protein all contribute to the diagnosis of myocardial infarction in the first hours after symptom onset. Markers of inflammation such as growth differentiation factor 15, high-sensitivity C-reactive protein and fibrinogen help predict myocardial infarction and death. Pregnancy-associated plasma protein A, myeloperoxidase, predicts the risk of acute coronary syndrome. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and secretory phospholipase A2 predict recurrent cardiovascular events. Natriuretic peptides, ST2, endothelin-1, mid-region proadrenomedullin and copeptin, all of which have been shown to be particularly beneficial in various studies. They have been used to predict death and the risk of developing heart failure after myocardial infarction and to provide information on risk stratification for heart failure. New biomarkers that are rapidly developing, such as microRNAs, are also being investigated. It is important to note that all biomarkers reflect different aspects of atherosclerosis development. The aim of this literature review is to analyse and present basic information on new promising biomarkers of myocardial damage that are currently in use and provide diagnostic and prognostic information.

Keywords: biomarker, cardiovascular disease, prediction, risk stratification

SANTRUMPOS

AVP – argininas-vazopresinas

BNP – B tipo natriuretinis peptidas

CK-MB – kreatinkinazės širdies izofermentas

CNP – C tipo natriuretinis peptidas

CRB – C reaktyvusis baltymas

cTn – širdies troponino kompleksas

DTL – didelio tankio lipoproteinai

ET-1 – endotelinas 1

FAB – riebalų rūgštis jungiantis baltymas

GDF-15 – augimo diferenciacijos faktorius

h-FABP – širdies tipo riebalų rūgštis jungiantis baltymas

Hs-CRB didelio jautrumo C reaktyvusis baltymas

Hs-cTn didelio jautrumo širdies troponinas tyrimas

KŠL – koronarinė širdies liga

LP-PLA2 – su lipoproteinais susijusi fosfolipazė

MI – miokardo infarktas

MIC-1 makrofagus slopinantis citokinas

Mikro-RNR (miRNR) – trumpos nekoduojančios ribonukleino molekulės

MPO – mieloperoksidazė

MR-PROADM – vidurio regiono proadrenomedulinas

MR-proANP – vidurinio regiono prieširdžių natriuretinis peptidas

MTL – mažo tankio lipoproteinai

NP – natriuretiniai peptidai

NRG-1 – neuregulinas 1

NT-proBNP – N-terminalinis pro B-tipo natriuretinis peptidas

PAPP-A – su nėštumu susijęs plazmos baltymas-A

PKI – perkutaninė koronarinė intervencija

SPLA2 – sekrecinė fosfolipazė

ST2 – tirpus į interleukino 1 receptorių panašus biožymuo

ŠKL – širdies kraujagyslių ligos

ŠN – širdies nepakankamumas

ŪKS – ūminis koronarinis sindromas

ŪMI – ūminis miokardo infarktas

IVADAS

Širdies kraujagyslių ligos yra pagrindinė mirties ir neįgalumo priežastis visame pasaulyje: PSO duomenimis kasmet pasaulyje miršta apie 17 milijonų žmonių [1]. Lietuvoje 52,7 proc. visų mirčių priežasčių – kraujotakos sistemos ligos [2]. Pirminė širdies ir kraujagyslių ligų prevencija priklauso nuo gebėjimo nustatyti didelės rizikos asmenis gerokai anksčiau, nei išsivysto akivaizdūs klinikiniai reiškiniai. Todėl ankstyvas ir tikslus rizikos nustatymas yra labai svarbus. Nustatoma vis daugiau naujų biologinių žymenų, kuriais remiantis galima prognozuoti širdies ir kraujagyslių ligas [3].

Biožymenys - tai biologiniai rodikliai, kuriuos galima objektyviai išmatuoti ir kiekybiškai įvertinti kaip normalių biologinių, patogeninių procesų arba atsako į terapinę intervenciją rodiklius. Biožymenys yra ligos diagnostikos ar stebėsenos priemonės, tačiau jie taip pat gali būti naudojami siekiant nustatyti polinkį į ligą bei priimant sprendimus dėl tinkamumo konkrečioms gydymo taktikoms [4].

Širdies biologiniai žymenys yra ląstelių struktūrų baltyminiai komponentai, kurie išsiskiria į kraujotaką, kuomet įvyksta miokardo pažeidimas. Jie atlieka svarbų vaidmenį diagnozuojant, nustatant rizikos stratifikaciją ir gydant pacientus su krūtinės angina ar kuriems yra įtariamas ūminis koronarinis sindromas, taip pat pacientus, kuriems pasireiškia ūminis širdies nepakankamumas [5,6].

Idealus širdies žymuo yra apibrėžiamas kaip: 1) pakankamai jautrus, kad būtų galima aptikti nedidelį širdies pažeidimą, 2) turi būti specifinis širdies raumeniui (jis neturi pažeisti kitų (skeleto) raumenų), 3) turi suteikti informacijos apie infarkto sunkumą ir ligos prognozę, 4) taip pat turi atspindėti reperfuzinės terapijos rezultatus sergant išemine širdies liga, 5) turi atskirti grįžtamus ir negrįžtamus pažeidimus, 6) neturėtų būti aptinkamas pacientams, kuriems nenustatomas miokardo pažeidimas, 7) turėtų padėti nustatyti ankstyvą ir vėlyvą diagnozę, 8) turėtų būti lengvai išmatuojamas, greitas, pigus [7,8].

Šiuo metu vykstančių tyrimų metu yra aptariama vis daugiau naujų miokardo pažeidimo biožymenų, tačiau ne visi yra naudojami klinikinėje praktikoje dėl savo trūkumų. Šios literatūrinės apžvalgos tikslas - išanalizuoti ir pristatyti pagrindinę informaciją apie šiuo metu naudojamus naujus perspektyvius miokardo pakenkimo žymenis, kurie suteikia diagnostinės ir prognostinės informacijos.

1. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Mokslinių straipsnių paieška atlikta „Pubmed“, „Web of Science“, „Google Scholar“ duomenų bazėse naudojant raktinius žodžius „biomarker“, „cardiovascular disease“, „acute coronary syndrome“, „coronary artery disease“, „myocardial infarction“, „heart failure“. Iš viso rasti 1263 moksliniai straipsniai. Peržiūrint straipsnius, taikyti šie įtraukimo kriterijai: 1) publikacija anglų kalba; 2) neribojamas straipsnių publikavimo laikotarpis 3) prieinamas pilnatekstis straipsnis; 4) turinys atitinka apžvalgos tikslą. Nebuvo įtrauktos tradicinės priešūždegiminės molekulės, tokios kaip IL-6, TNF α ir VCAM-1. Pagal pavadinimą ir santrauką buvo atmesti 989 straipsniai, o išsamiau įvertinus likusius straipsnius, atmesti dar 136. Iš viso į literatūros apžvalgą įtraukti 138 moksliniai straipsniai. Straipsniai suskirstyti į 7 grupes – 1) miokardo pažeidimo žymenys; 2) uždegimo; 3) plokštelės nestabilumo 4) trombocitų aktyvacijos; 5) neurohormoninės aktyvacijos; 6) miokardo streso; 7) mikroRNR biožymenys.

Pasirinktos miokardo pakenkimo biožymenų grupės, rodančios įvairius patofiziologinius procesus apibendrintos 1 lentelėje.

1 lentelė. Biožymenų, susijusių su įvairiais patofiziologiniais procesais, apžvalga.

BIOŽYMENYS	APŽVALGA
MIOKARDO NEKROZĖ	
cTn	Klinikiniai tyrimai patvirtina ryšį su ŠKL ir ŪMI. Širdies troponino dinaminis padidėjimas, viršijantis 99 procentilę sveikų asmenų, rodo ŠKL. Tačiau yra mažai jautrūs ŪMI metu.
Hs-cTn	Tyrimai parodė, kad hs-cTn yra naudojamas diagnozuojant ŪMI ir gali būti puiki rizikos nustatymo priemonė.
H-FABP	Duomenys rodo, kad H-FABP yra pranašesnis už cTn, taip pat yra vertingas ankstyvai ŪKS diagnostikai. H-FABP galėtų būti naudingas rodiklis ankstyvai didelės rizikos pacientų atpažinimui.
UŽDEGIMAS	
HsCRB	Didesnis hs-CRB kiekis kraujyje gali būti siejamas su padidėjusia mirties rizika kardiologiniams pacientams.

GDF-15	Tyrimai parodė, kad GDF-15 yra stiprus širdies ir kraujagyslių ligų ir mirties prognozės rodiklis. Klinikiniai tyrimai rodo, kad GDF-15 yra potenciali rizikos stratifikavimo priemonė.
Fibrinogenas	Perspektyvūs tyrimai patvirtina, kad padidėjęs fibrinogeno kiekis yra susijęs su padidėjusia širdies ir kraujagyslių ligų rizika. ESC gairėse leidžiama fibrinogeno kiekį matuoti atliekant rizikos vertinimą pacientams, kuriems yra vidutinė širdies ir kraujagyslių ligų rizika.
PLOKŠTELĖS NESTABILUMAS	
PAPP-A	Tyrimai rodo, kad cirkuliuojantis PAPP-A yra perspektyvus biožymuo ŪKS rizikai nustatyti.
MPO	MPO biožymens panaudojimas nustatant pacientus, kuriems gresia ŪMI yra ribotas.
TROMBOCITŲ AKTYVACIJOS	
Lp-PLA2	Nors įrodyta, kad padidėjęs Lp-PLA2 kiekis yra siejamas su padidėjusia širdies ir kraujagyslių rizika, bendras šio biožymens klinikinis naudingumas išlieka neaiškus.
sPLA2	Tyrimai parodė, kad didesnis sPLA2 kiekis kraujyje yra susijęs su didesne širdies ir kraujagyslių ligų rizika. Tačiau klinikinė reikšmė nėra aiški.
NEUROHORMONINĖ AKTYVACIJA	
Kopeptinas	Tyrimai parodė, kad kopeptinas gali padėti numatyti KŠL vystymąsi ir mirtingumą nuo širdies ir kraujagyslių ligų, tačiau nežinoma, ar dėl širdies pažeidimo šis biožymuo yra aptinkamas.
MR-proADM	Tyrimai parodė, kad MR-proADM yra perspektyvus biožymuo, leidžiantis prognozuoti riziką pacientams, sergantiems ŠN, ir nustatyti ankstyvą aterosklerozinių plokštelių vystymąsi bei subklinikinę KŠL.
MIOKARDO STRESAS	
NP	Dabartinėse Europos rekomendacijose NT-proBNP ir MR-proANP laikomi lygiaverčiais ŠN diagnozei nustatyti.
ST2	Tyrimai patvirtino ST2 vaidmenį širdies ir kraujagyslių ligų rizikos nustatyme.

ET-1	Tyrimai parodė, kad CT-proET-1 yra susijęs su širdies ir kraujagyslių mirtimi ir širdies nepakankamumu, o jo prognostinė vertė prilygsta BNP ar NT-proBNP.
NRG-1	Tyrimai parodė, kad didesnis NRG-1 kiekis yra susijęs su ŠN ir KŠL. Tačiau jo, kaip rizikos veiksnio, panaudojimą klinikiuose tyrimuose reikia tirti toliau.
MikroRNR	Keletas širdies miRNR padidėja anksti po MI. Tačiau jų nustatymo metodai reikalauja daug laiko, o jų klinikinė nauda šalia dabartinių diagnostikos priemonių lieka neaiški.

Šie biožymenys pasirinkti remiantis dabartine literatūra, kadangi yra aktualiausi ir plačiausiai aprašyti. Toliau šių biožymenų esminė informacija bus aptariama tolimesniuose literatūrinės apžvalgos skyriuose.

2. MIOKARDO PAŽEIDIMO BIOŽYMENYS

2.1. ŠIRDIES TROPONINAS

Širdies raumens ląstelėse (kardiomiocituose) yra didelis susitraukimo organelių - miofibrilių, sudarytų iš pasikartojančių struktūrinių vienetų, vadinamų sarkomerais, tankis. Sarkomas, mažiausias raumeninės skaidulos struktūrinis vienetas, yra sudarytas iš storųjų gijų, kuriose yra motorinis baltymas miozinas, ir plonųjų gijų, sudarytų iš dvigubos spiralės aktino monomerų gijų, tropomiozino (Tm) spiralės dimerinės gijos ir troponino komplekso. Širdies troponino kompleksas (cTn) yra labai svarbus širdies raumens susitraukimo reguliatorius, sudarytas iš trijų skirtingų subvienetų: labai konservatyvaus Ca^{2+} jungiančio subvieneto (cTnC); aktomiozino ATPazę slopinančio subvieneto (cTnI) ir Tm jungiančio subvieneto (cTnT). Kitaip tariant, troponinas yra sudarytas iš trijų globulinių širdies raumens susitraukimą reguliuojančių baltymų - troponino T, I ir C [9].

Širdies troponinas I (cTnI) ir T (cTnT) yra baltymai, būdingi tik širdžiai ir yra specifiški bei jautrūs miokardo pažeidimo biomarkeriai. cTnT ir cTnI aptinkami skeleto ir širdies raumenyse, todėl juos galima naudoti kaip specifinius širdies biomarkerius. Troponinas C, randamas 2 tipo skeleto raumenų skaidulose ir širdies raumenyje, todėl jis nėra specifiškas širdies biožymuo [9].

Ūminio miokardo infarkto (ŪMI) metu, pažeidus miocitą, ląstelės membrana gali suirti ir troponinas gali išsiskirti į kraują [10]. CTn aptikimas periferiniame kraujyje parodo ir kiekybiškai įvertina kardiomiocitų pažeidimą. Širdies troponinai yra jautresni ir specifiškesni kardiomiocitų pažeidimo žymenys nei kreatinkinazė (CK), jos MB izofermentas (CK-MB) ir mioglobinas [11]. Jei klinikinis vaizdas atitinka miokardo išemiją, dinaminis širdies troponino padidėjimas virš 99 procentilės sveikiems asmenims rodo ŪMI [12]. Tačiau pagrindinis įprastinių cTn tyrimų trūkumas yra mažas jų jautrumas ŪMI pasireiškimo metu, kurį lemia uždelstas cTn cirkuliuojančios koncentracijos padidėjimas, todėl daugeliui pacientų reikia imti pakartotinius mėginius kas valandą [13, 14].

2.2. DIDELIO JAUTRUMO ŠIRDIES TROPONINAS (HS-CTN)

Technologinė pažanga leido patobulinti širdies troponino komplekso (cTn) tyrimus ir pagerino gebėjimą nustatyti ir kiekybiškai įvertinti kardiomiocitų pažeidimą [15]. Buvo sukurtas naujesnės kartos troponino tyrimas, pasižymintis didesniu jautrumu. Atsiradus šiems didelio jautrumo širdies troponino (hs-cTn) tyrimams, cTn vaidmuo pasikeitė - nuo žymens, naudojamo tik ūmiai ligos diagnozei nustatyti, jis tapo žymeniu, kuriuo vertinamas besitęsiantis miokardo pažeidimas stabiliems pacientams ir net iš pažiūros sveikoms populiacijoms. Jautrūs cTn ir hs-cTn tyrimai turi dvi skirtingas savybes nuo įprastinių cTn tyrimų: (1) cTn aptinkamas dideliame skaičiuje sveikų asmenų ir (2) tiksliau apibrėžiamas "normalus lygis" (99-asis procentilis) naudojant tikslesnį tyrimą [16].

Klaidingai manoma, kad troponino kiekis padidėja tik dėl miocitų pažeidimo ir nekrozės. Yra šeši mechanizmai, kuriais siūloma paaiškinti troponino išsiskyrimą į kraują: normali ląstelių apykaita, miocitų nekrozė, apoptozė arba programuota ląstelių mirtis, proteolitinė fragmentacija, padidėjęs ląstelių membranos pralaidumas ir membraninės kraujosruvos [17].

Pacientams, sergantiems ŪMI, širdies troponino kiekis greitai padidėja, paprastai per 1 val. nuo simptomų pradžios, jei naudojami didelio jautrumo testai, ir išlieka padidėjęs įvairų laiką [18, 19]. Kelių didelių daugiacentrių tyrimų duomenys nuosekliai rodo, kad jautrūs cTn ir hs-cTn testai didina ūmaus miokardo infarkto diagnozės tikslumą, kai pacientas pristatomas į skubios pagalbos skyrių [16,19,20]. Neseniai atliktas tyrimas dar labiau išplečia didelio jautrumo troponino ir penkerių metų rezultatų ryšį tarp pacientų, sergančių cukriniu diabetu ir stabilia išemine širdies liga (IŠL). Šis tyrimas parodė stiprų, nuoseklų ryšį tarp cirkuliuojančio

cTnT pradinės koncentracijos ir mirties dėl visų priežasčių, miokardo infarkto (MI), insulto ir širdies nepakankamumo (ŠN) rizikos pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu ir stabilia CAD. Šie rezultatai rodo, kad hs-cTn tyrimas pacientams, sergantiems cukriniu diabetu ir IŠL, yra puiki rizikos stratifikavimo priemonė [21].

2.3. ŠIRDIES TIPO RIEBALŲ RŪGŠTIS JUNGIANČIS BALTYMAS (H-FABP)

Vienas iš biomarkerinių baltymų, atsirandančių po audinių pažeidimo, yra FABP (riebalų rūgštis jungiantis baltymas). hFABP (širdies tipo riebalų rūgštis jungiantis baltymas) yra biocheminis biožymuo, kurį galima naudoti širdies infarktui nustatyti [22]. Citoplazminiai FABP priklauso transportinių baltymų šeimai, kuri užtikrina riebalų rūgščių pernešimą per membranas. FABP priklauso nuo audinių, todėl yra kepenų tipo FABP (L-FABP), žarnyno tipo (I-FABP), smegenų tipo FABP (B-FABP) ir širdies tipo FABP (H-FABP) [23]. H-FABP yra mažos molekulinės masės baltymas, kurį sudaro 132 aminorūgštys ir kuris dalyvauja miokardo riebalų rūgščių apykaitoje. FABP labai greitai išsiskiria iš pažeistų ląstelių į kraują, o jų pusinės eliminacijos laikas yra 20 minučių po išsiskyrimo iš inkstų į kraujotaką. Pagrindinė FABP funkcija - pernešti viduląstelines ilgų grandinių riebalų rūgštis. Jo gausiai randama kardiomiocituose, taip pat nedideliais kiekiais smegenyse, inkstuose ir skeleto audiniuose, o jo kiekis gali padidėti reaguojant į ūminį išeminį insultą ir intensyvius fizinius pratimus. H-FABP greitai išsiskiria į citozolį ankstyvuojant ūMI laikotarpiu. Kita funkcija - apsaugoti širdies miocitus nuo ilgos grandinės riebalų rūgščių, kurių didelė koncentracija lokalizuojasi, ypač išemijos metu [24]. Padidėjimas prasideda praėjus vos 3 valandoms nuo krūtinės skausmo pradžios. Jis grįžta į normą po 12-24 val. ir aptinkamas mažesniais kiekiais nei mioglobinas, tačiau yra naudingesnis diagnozuojant ūMI. Metabolizmą pirmiausiai kontroliuoja inkstai. Todėl hFABP kiekio kraujyje padidėjimas, kaip ir mioglobino, turėtų būti derinamas su kitais įtariamo miokardo infarkto kriterijais [25].

Tyrimai parodė, kad H-FABP yra pranašesnis už troponiną bei aptinka daugiau pacientų, kuriems yra NSTEMI [26]. Kabekkodu *et al.* pastebėjo, kad tarp pacientų, sergančių ūKS, kuriems simptomai pasireiškė per 4 val. nuo ligos pradžios, H-FABP jautrumas buvo 60 %, t. y. gerokai didesnis nei cTnI (18,8 %) ir CK-MB (12,5 %). Tačiau specifiškumas buvo tik 23,53 %, t. y. mažesnis nei cTnI (66,67 %) ir CK-MB (100 %). Per 4-12 val. nuo simptomų pradžios H-FABP jautrumas buvo 86,96 %, panašus į cTnI (90,9 %) ir CK-MB (77,3 %), o specifiškumas 4-12 val. grupėje buvo 60 %, panašus į cTnI (50 %) ir CK-MB (50 %) [27]. Be

to, H-FABP lygis padidėjo kartu su didesniu širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių skaičiumi ir buvo nepriklausomas mirties dėl visų priežasčių ir mirties dėl širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnys. Taigi H-FABP gali būti naudingas rodiklis, padedantis anksti nustatyti didelės rizikos pacientus bendroje populiacijoje[28].

3. BIOLOGINIAI UŽDEGIMO ŽYMENYS

3.1. DIDELIO JAUTRUMO C REAKTYVUSIS BALTYMAS (HSCRB)

C reaktyvusis baltymas (CRB) yra įgimto imuninio atsako baltymų pentraksinų šeimos narys. Jis yra nespecifinis uždegimo žymuo, kuris plačiai tyrinėtas sergant širdies kraujagyslių ligomis [29]. CRB yra nespecifinis biologinės ligos žymuo kraujyje. Įrodyta, kad CRB kiekio plazmoje matavimas yra kliniškai naudingas diagnozuojant ir gydant infekcines ligas bei stebint įvairias neinfekcines uždegimines ligas, įskaitant širdies ligas [30].

Taip pat pastebėta didelio jautrumo C-reaktyvinio baltymo (hs-CRB) matavimų svarba. Vieno nedidelio kohortinio tyrimo išvadose teigiama, kad apie 70 proc. pacientų, kurių hs-CRB vertė buvo didesnė nei 4,25 mg/l, 90 dienų hospitalizacijos metu - mirė, palyginti su 6,5 proc. mirusių pacientų, kurių hs-CRB vertė buvo mažesnė nei 4,25 mg/l [31]. Atkreiptinas dėmesys, kad japonams būdingas mažesnis vidutinis hs-CRB kiekis (nuo trečdaliao iki ketvirtadaliao), palyginti su vakariečiais, tačiau didelis kohortinis tyrimas atskleidė, kad didesnis hs-CRB kiekis siejamas su padidėjusia širdies ir kraujagyslių mirties ir miokardo infarkto rizika, o tai gali būti naudinga vertinant širdies ir kraujagyslių ligų riziką [32, 33].

3.2. AUGIMO DIFERENCIACIJOS FAKTORIUS-15 (GDF-15)

Augimo diferenciacijos faktorius 15 (GDF-15) yra į stresą reaguojantis citokinas. Jis labai išreikštas kardiomiocituose, adipocituose, makrofaguose, endotelio ląstelėse ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelėse normaliomis ir patologinėmis sąlygomis. GDF-15 padidėja audinių pažeidimo ir uždegiminių būklių metu ir yra susijęs su kardiometaboline rizika. Padidėjęs GDF-15 kiekis siejamas su širdies ir kraujagyslių ligomis, tokiais kaip hipertrofija, širdies nepakankamumas, aterosklerozė, endotelio disfunkcija, nutukimas, atsparumas insulinui, diabetas ir lėtinės inkstų ligos sergant cukriniu diabetu. Padidėjęs GDF-15 kiekis susijęs su ligos būklės progresavimu ir prognoze. Amžius, rūkymas ir aplinkos

veiksniai yra kiti rizikos veiksniai, galintys padidinti GDF-15 lygį. Daugumos mokslinių tyrimų duomenimis, GDF-15 atlieka apsauginį vaidmenį įvairiuose audiniuose. GDF-15 apsaugo širdį, riebalinį audinį ir endotelio ląsteles slopindamas JNK (c-Jun N-terminalinę kinazę), Bad (su Bcl-2 susijusį mirties promotorių) ir EGFR (epidermio augimo faktoriaus receptorių) [34].

Taip pat GDF-15 gali būti naudojamas kaip širdies ir kraujagyslių ligomis sergančių pacientų prognostinis žymuo kartu su kitais biožymenimis, tokiais kaip NT-proBNP ir hs-TnT [35]. Taip pat įrodyta, kad GDF-15 leidžia prognozuoti vyresnio amžiaus vyrų sergamumą ir mirtingumą nuo ŠKL ir vėžio [36]. GDF-15 buvo plačiai tiriamas dėl jo, kaip sergančiųjų cukriniu diabetu širdies ir kraujagyslių įvykių biomarkerio, naudingumo. Įdomu tai, kad GDF-15 yra vienintelis biomarkeris, susijęs su širdies ir kraujagyslių įvykiais 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams [37].

RELAX-AHF tyrime nustatyta, kad padidėjęs GDF-15 kiekis pacientams sergantiems širdies nepakankamumu buvo susijęs su didesnėmis neigiamomis pasekmėmis [38]. FRISC-II tyrime, kurio metu pacientai, sergantys miokardo infarktu be ST segmento pakilimo (NSTEMI), atsitiktinės atrankos būdu buvo skirstomi į konservatyvią ir ankstyvą invazinę strategiją, nustatyta, kad GDF-15 galėjo prognozuoti mirtį ar pasikartojantį MI konservatyvioje grupėje, bet ne invazinėje grupėje, o tai rodo, kad GDF-15 pagerino pacientų atranką ankstyvai invazinei strategijai [39]. Wollert ir kiti nurodė dvi GDF-15 ribines vertes. Buvo manoma, kad 1200 ng/l vertė yra optimali riba tariamai sveikiems asmenims, o 1800 ng/l vertė buvo laikoma optimalia pacientams, sergantiems ūminiais koronariniiais sindromais be ST pakilimo ir skirta ŪKS pacientų rizikai stratifikuoti [40]. Tačiau kaip minėta anksčiau, GDF-15 nėra būdingas tik ŠKL, be to, nustatyta, kad jo koncentracija padidėja sergant įvairiais piktybiniais navikais (prostata, gaubtinės žarnos, glijos). Nepaisant to, daug žadantys klinikinių tyrimų rezultatai rodo, kad GDF-15 yra potenciali rizikos stratifikavimo ir gydymo taktikos pasirinkimo priemonė [41].

3.3. FIBRINOGENAS

Fibrinogenas buvo pirmasis krešėjimo faktorius, atrastas ir aprašytas XIX amžiaus pirmoje pusėje [42]. Fibrinogenas yra ūmios fazės baltymas, sintetinamas kepenyse, o jo kiekis kraujyje gali viršyti 7 mg/ml ūmaus uždegimo metu. Be to, jis dalyvauja trombocitų agregacijoje, endotelio pažeidime ir atlieka pagrindinį vaidmenį formuojantis trombai [43].

Daugelio epidemiologinių tyrimų rezultatai rodo, kad padidėjusi fibrinogeno koncentracija plazmoje yra aterosklerozinės širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnys. Svarbu tai, kad kai kurių tyrimų rezultatai rodo, jog padidėjusi fibrinogeno koncentracija plazmoje turi didesnę neigiamą įtaką širdies kraujagyslių ligų rizikai nei padidėjusi cholesterolio koncentracija serume [44]. Tyrime, kuriame dalyvavo daugiau kaip 3000 pacientų, kuriems atlikus angiografinį tyrimą, buvo rasta išeminė širdies liga, cholesterolis buvo nepriklausomas koronarinių įvykių rizikos veiksnys. Vidutinė jo koncentracija buvo 257 mg/dl grupėje, kurioje pasireiškė nepageidaujami reiškiniai, palyginti su 246 mg/dl grupėje, kurioje komplikacijų nebuvo. Tačiau stiprus ryšys buvo įrodytas su fibrinogenu. Koronarinių įvykių, įskaitant staigią širdies mirtį, rizika didėjo didėjant fibrinogeno koncentracijai plazmoje, kuri, esant aukštai cholesterolio koncentracijai, išliko nedidelė tol, kol fibrinogeno koncentracija buvo maža [45]. Be to, Ma *et al.* atliktame prospektyviame tyrime, kuriame dalyvavo 14 916 40-48 metų 14 vyrų, buvo vertinamas ryšys tarp fibrinogeno koncentracijos plazmoje ir miokardo infarkto rizikos. Be to, tiriamieji buvo atsitiktinės atrankos būdu atrinkti 5 metus vartoti aspiriną (325 mg kas antrą dieną) arba placebo. Paaiškėjo, kad asmenų, patyrusių MI, fibrinogeno koncentracija plazmoje buvo didesnė. Didelė fibrinogeno koncentracija plazmoje (≥ 343 mg/dl) turėjo du kartus didesnę MI riziką, palyginti su tais, kurių fibrinogeno koncentracija buvo mažesnė nei 343 mg/dl. Sąveikos tarp fibrinogeno koncentracijos plazmoje ir gydymo aspirinu nebuvo. Taigi nustatyta, kad fibrinogenas buvo susijęs su padidėjusia būsimo MI rizika nepriklausomai nuo kitų ŠKL rizikos veiksnių, tokių kaip lipidai, ir antitrombotikų, tokių kaip aspirinas [46].

4. BIOMARKERIAI, RODANTYS PLOKŠTELĖS NESTABILUMĄ IR (ARBA) PLYŠIMĄ

4.1. SU NĖŠTUMU SUSIJĘS PLAZMOS BALTYMAS-A (PAPP-A)

Su nėštumu susijęs plazmos baltymas A (PAPP-A) yra cinką surišanti matricos metaloproteinazė, kuri priklauso metaloproteinazių superšeimai. Visų pirma PAPP-A buvo nustatytas nėščioms moterims, kuris yra gaminamas placentoje [47]. PAPP-A skatina insulino sukeltą augimo faktoriaus-1 (IGF-1) aktyvaciją, kuris sukelia uždegimą ir lipidų įsisavinimą, galintį prisidėti prie aterogenezės ir plokštelių nestabilumo [48].

PAPP-A yra potencialus naujas pažeidžiamų vainikinių arterijų plokštelių žymuo. Iversen *et al.* nagrinėjo serumo PAPP-A prognostinę reikšmę stabilios vainikinių arterijų ligos

pacientams, kuriems buvo atlikta vainikinių arterijų angiografija. Kraujo mėginiai buvo paimti pradedant tyrimą. Serumo PAPP-A vertės ≥ 4 mIU/L buvo laikomos padidėjusiomis. Mirtingumas ir nemirtinas miokardo infarktas buvo registruojami prospektyviai. Pirminis rezultatas buvo bendras miokardo infarkto ir mirtingumo dėl visų priežasčių rezultatas, antriniai rezultatai - mirtingumas dėl visų priežasčių ir miokardo infarktas. Pacientai ($n = 4243$) buvo stebimi vidutiniškai 2,8 metų. Atlikus analizę, padidėjęs PAPP-A buvo reikšmingai susijęs su bendru miokardo infarkto ir mirties rezultatu, mirtingumu dėl visų priežasčių ir miokardo infarktu. Todėl pacientams, sergantiems stabilia išemine širdies liga (IŠL), padidėjęs serumo PAPP-A kiekis yra informatyvus biožymuo nustatant pacientus, kuriems gresia didelė mirties rizika [49]. Taip pat, Bonaca ir kt. nustatė reikšmingą ryšį tarp PAPP-A ir širdies ir kraujagyslių mirties arba pasikartojančių išeminių įvykių 3782 pacientams, sergantiems AKS, kartu su šiuolaikiniu jautriu cTnI tyrimu. Todėl cirkuliuojantis PAPP-A yra perspektyvus biomarkeris ŪKS rizikos stratifikacijai [50]. Atliktas 3 kraujagyslių virtualios histologijos (VH) ir intravaskulinio ultragarso (IVUS) tyrimas pirmą kartą parodė, kad didesnis PAPP-A kiekis yra susijęs su didesne trijų kraujagyslių plono dangtelio fibroateromomis pacientams, sergantiems IŠL [51]. Kito atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad PAPP-A biožymuo yra randamas esant nestabilioms plokštelėms, o cirkuliuojantis jo kiekis padidėja ūminių koronarinių sindromų metu; šis padidėjęs kiekis gali atspindėti aterosklerozinių plokštelių nestabilumą. PAPP-A yra naujas kandidatas į nestabilios krūtinės anginos ir ūminio miokardo infarkto žymenis [52]. Todėl PAPP-A gali būti naudingas serumo biologinis žymuo, leidžiantis prognozuoti didesnę vainikinių arterijų plono dangtelio fibroateromų riziką ir plokštelės nestabilumą.

4.2. MIELOPEROKSIDAZĖ (MPO)

MPO, hemo peroksidazių šeimos narys, gaminamas polimorfonuklearinių leukocitų, neutrofilų ir monocitų ir išsiskiria uždegimo metu. MPO ekspresuoja makrofagai, galintys aktyvinti MMP ir slopinti TIMP, be to, jis skatina mažo tankio lipoproteinų (MTL) oksidaciją dėl hipochloro rūgšties susidarymo, skatina ApoA-I oksidaciją ir mažina cholesterolio nutekėjimo gebėjimą [53]. Yunoki ir kiti pastebėjo, kad MPO kiekis reikšmingai atvirkščiai proporcingai susijęs su paraoksonazės-1, prisijungusios prie didelio tankio lipoproteinų (DTL), kiekiu, ypač pacientams, sergantiems stabilia ir nestabilia krūtinės angina, o tai leidžia manyti,

kad prooksidantų ir antioksidantų neatitikimas gali prisidėti prie vainikinių plokštelių nestabilumo progresavimo [54].

Pirmą kartą apie MPO koncentracijos ir CAD rizikos ryšį pranešta 2001 m. [55]. MPO atlieka svarbų vaidmenį aterosklerozės, širdies ir kraujagyslių bei smegenų kraujagyslių ligų metu [56]. Jis dalyvauja aterosklerozės, kurią modifikuoja MTL, formavime, mažina antiaterosklerozines DTL savybes, turi azoto oksido biologinį prieinamumą ir lemia endotelio disfunkciją, skatina endotelio ląstelių apoptozę ir trombozę [57, 58, 59, 60]. . Daugėja įrodymų, kad MPO baltymo koncentracija kraujyje yra susijusi ne tik su koronarinės arterijos ligos dažnumu, bet ir su ligos sunkumu. Atvejų kontrolės tyrimas, kuriame dalyvavo 874 angiografiškai įrodyta CAD sergantys pacientai, parodė, kad padidėjęs MPO kiekis nustatytas CAD sergantiems pacientams, o padidėjęs MPO kiekis - vykstant ne ST segmento pakilimo ūminiam koronariniam sindromui ir ūminiam miokardo infarktui iš stabilios CAD [61]. Samsamshariat ir kiti atliktame tyrime atitinkamai buvo 50 stabilios CAD pacientų, nestabilios CAD pacientų ir kontrolinės grupės atvejų. Jo rezultatai parodė, kad nestabiliu CAD sergančių pacientų MPO kiekis kraujo plazmoje buvo didesnis (ng/ml) nei stabiliu CAD sergančių pacientų (ng/ml) ir kontrolinės grupės (ng/ml) [62]. Pawluso ir kt. bei Tretjakovo ir kt. tyrimas parodė, kad MPO koncentracija serume didėja vystantis IŠL, o pacientams, sergantiems nestabilia IŠL ir miokardo infarktu, MPO koncentracija serume yra reikšmingai padidėjusi, palyginti su sveikais asmenimis ir stabilia krūtinės angina sergančiais pacientais [63, 64]. Apibendrinant dabartinius duomenis, MPO vaidmuo nustatant pacientus, kuriems gresia MI, yra ribotas. Vis dar reikalingi tyrimai, kuriuose būtų konkrečiai tiriamas MPO vaidmuo, o įprastinis šio biomarkerio matavimas nerekomenduojamas jokiais klinikinėmis sąlygomis.

5. TROMBOCITŲ AKTYVACIJOS ŽYMENYS

5.1. SU LIPOPROTEINAIŠ SUSIJUSI FOSFOLIPAZĖ A2 (LP-PLA2)

Su lipoproteinais susijusi fosfolipazė A2 (Lp-PLA2) priklauso PLA2 superšeimos VII grupei, kurią šiuo metu sudaro šeši tipai, suskirstyti į 16 skirtingų grupių. Šį fermentą daugiausia išskiria makrofagai ir jis cirkuliuoja kraujyje kaip mažo tankio lipoproteinų (MTL) ir didelio tankio lipoproteinų (DTL) junginys. Lp-PLA2 dažniausiai jungiasi su MTL (>80 %) ir DTL (apytiksliai 20 %). Lp-PLA2 gali hidrolizuoti oksiduotus MTL iki dviejų biologiškai aktyvių produktų, vadinamų lizofosfatidilcholinu (lysoPC) ir oksiduotomis neesterifikuotomis

riebalų rūgštimis (oxNEFA). Būtent lizoprofosfatofidifosfatas PC lemia didžiąją dalį Lp-PLA2 sukeliama uždegiminių reakcijų [65]. Didelis Lp-PLA2 padidėjimas yra susijęs su aterosklerozinės plokštelės plyšimu [66]. Remiantis pagrindiniais epidemiologinių tyrimų rezultatais, matoma, kad sumažėjus Lp-PLA2 koncentracijai, sumažėja ir širdies ir kraujagyslių ligų rizika. Todėl Lp-PLA2 gali tapti svarbiu diagnostiniu rodikliu prognozuojant širdies ir kraujagyslių ligų riziką ir prognozę [65, 66].

Vakarų Škotijos tyrimas buvo pirmasis, parodęs ryšį tarp padidėjusio Lp-PLA2 kiekio ir širdies ir kraujagyslių ligų įvykių [67]. Tyrimai, susiję su Lp-PLA2, daugiausia dėmesio skyrė širdies ir kraujagyslių bei smegenų kraujagyslių ligoms dėl Lp-PLA2 uždegiminio ir aterosklerozinio poveikio. Nustatyta, kad 524 pacientams, sergantiems vainikine arterijų liga, kurie buvo stebimi vidutiniškai 34 mėnesius, bendras plazmos Lp-PLA2 kiekis yra susijęs su kardiovaskuline mirties rizika [68]. Iš kito tyrimo rezultatų matyti, kad didesnis Lp-PLA2 aktyvumas ūminės fazės pradžioje yra susijęs su pasikartojančių kardiovaskulinių įvykių rizika [69]. Tačiau pastebėta ir priešingų rezultatų. Per 7 metų trukmės tyrimo metu, kuriame dalyvavo 90 000 Kinijos gyventojų, Lp-PLA2 aktyvumo padidėjimas nebuvo susijęs su didesne kraujagyslių ligų rizika suaugusiems [70]. Taip pat, du atlikti didelės apimties atsitiktinių imčių tyrimai neparodė jokios klinikinės naudos stabilia ar nestabilia KŠL sergantiems pacientams naudojant Lp-PLA2 inhibitorių [71, 72]. Šie rezultatai verčia abejoti šio biomarkerio naudingumu prognozuojant širdies ir kraujagyslių ligų riziką. Todėl siekiant patvirtinti Lp-PLA2 praktinį pritaikomumą, reikėtų atlikti daugiau tyrimų.

5.2. SEKRECINĖ FOSFOLIPAZĖ A2 (SPLA2)

Sekrecinės fosfolipazės A2 (sPLA2) fermentai, sPLA2-IIA, sPLA2-III, sPLA2-V ir sPLA2-X, hidrolizuoja ląstelės membranos paviršiaus ir lipoproteinų fosfolipidus, todėl susidaro prouždegiminiai lizofosfolipidai ir eikozanoidai [73]. Šis aktyvumas taip pat gali modifikuoti mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C) daleles cirkuliacijoje, didindamas MTL-C prisijungimą prie kraujagyslių sienelių proteoglikanų, skatindamas putojančių ląstelių formavimąsi ir aterosklerozės vystymąsi [74]. sPLA2-IIA laikomas labiausiai sPLA2 fermentu [74]. Svarbu paminėti, kad atliekant sPLA2 fermento aktyvumo tyrimą, sekreciniai izofermentai IIA, III, V ir X yra neatskiriami [74].

Atlikti tyrimai parodė, kad didesnis cirkuliuojančio sPLA2-IIA kiekis ir sPLA2 aktyvumas yra susijęs su padidėjusia širdies ir kraujagyslių ligų (mirtis nuo širdies ir

kraujagyslių ligų, miokardo infarktas, insultas) atsiradimo ir pasikartojimo rizika [74-77]. Tačiau pacientams, sergantiems ŪKS, sPLA2 inhibitorius varespladibas (tai sekrecinės fosfolipazės A2 IIa, V ir X izoformų inhibitorius skirtas didelių kardiovaskulinių įvykių prevencijai pacientams, sergantiems ŪKS) nesumažino pasikartojančių širdies ir kraujagyslių įvykių rizikos ir dėl nepakankamo veiksmingumo buvo nutrauktas anksčiau laiko [78, 79]. Todėl klinikinė sPLA2 vertė lieka neaiški.

6. NEUROHORMONINĖS AKTYVACIJOS BIOMARKERIAI

6.1. KOPEPTINAS

Nustatyta, kad arganino-vasopresino (AVP) kiekis padidėja sergant širdies nepakankamumu ar esant stresui [80]. Tačiau žinoma, kad AVP yra nestabilus ir greitai pasišalina iš kraujotakos. Kopeptinas yra vazopresino prohormono C-galinė dalis ir išskiriamas tokiu pačiu kaip vazopresinas kiekiu. Skirtingai nei AVP, kopeptinas išlieka stabilus kelias dienas ir gali būti greitai išmatuotas [81]. Todėl kopeptinas nustatytas kaip patikimas širdies ligų biožymuo ir mirtingumo prognozės rodiklis lyginant su AVP. Manoma, kad kopeptinas yra naujas pagumburio, hipofizės ir antinksčių suaktyvėjimo požymis, todėl klinikinėje praktikoje kopeptinui skiriamas didelis dėmesys kaip širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių, pavyzdžiui ŪMI ir nekardialinių būklių, pavyzdžiui sepsio biožymeniui [82, 83, 84].

Reichlin ir kiti tyrė, ar kopeptinas gali būti naudingas žymuo greitam KŠL diagnozavimui. Pirma, kopeptino kiekis padidėja jau praėjus 0-4 valandoms nuo simptomų pradžios. Pacientams, sergantiems ŪMI, kopeptino kiekis buvo reikšmingai didesnis nei pacientams su kitomis diagnozėmis ($P < 0,001$). Nors įprastai yra stebimi visi pacientai, kad būtų galima atmesti ŪMI, dabar galima taikyti efektyvesnį metodą. Remiantis šiuo tyrimu, pakartotinis EKG stebėjimas ir serijinis kraujo mėginių ėmimas galėtų būti taikomas tik tiems pacientams, kurių troponino T ($> 0,01 \mu\text{g/l}$) arba kopeptino ($\geq 14 \text{ pmol/l}$) kiekis yra teigiamas. Tuo tarpu tiems pacientams, kurių abu žymenys yra neigiami, stebėsenos ir serijinio kraujo mėginių ėmimo nebereikia. Mažas kopeptino kiekis ($< 14 \text{ pmol/l}$) kartu su mažu troponino kiekiu ($T \leq 0,01 \mu\text{g/l}$) paneigia KŠL diagnozę, turėdamas didelį jautrumą (98,8 %) ir 99,7 % neigiamą prognozinę vertę. Ši dvigubo žymens strategija, kurioje derinami troponinas T ir kopeptinas, gali būti naudojama kaip greita ir patikima priemonė ŪMI atmesti. Šis metodas padėtų pacientams išvengti didelių išlaidų stebėsenai ir laboratoriniams tyrimams [85].

Khan AQ *et al.* nustatė padidėjusio kopeptino kiekio tarp pacientų, sergančių KŠL, prognostinę reikšmę. Šiame kohortiniame tyrime kopeptino kiekis buvo didžiausias pacientams, kurie mirė arba buvo pakartotinai hospitalizuoti dėl širdies nepakankamumo, palyginti su išgyvenusiais pacientais ($P < 0,0005$). Pacientų, kurių NT-proBNP lygis viršijo 900 pmol/l, o kopeptino lygis viršijo 7 pmol/l, būklė buvo susijusi su blogesne baigtimi ($P < 0,0005$). Vertinant mirties ir širdies nepakankamumo prognozės reikšmę, kopeptino ir NT-proBNP tyrimo derinys duotų didesnę naudą nei naudojant vien NT-proBNP arba vien kopeptiną [86].

Hassanein *et al.* atliko tyrimą įvertinti kopeptino prognostinį vaidmenį sergant ūminiu širdies nepakankamumu (ŪŠN) *de novo* arba greta lėtinio širdies nepakankamumo ir jo ryšį su nepageidaujama širdies veiklos sutrikimais. Tyrime dalyvavo 45 pacientai, sergantys ūminiu dekompensuotu širdies nepakankamumu. Buvo siekiama įvertinti kopeptino kiekio serume (priėmimo metu ir praėjus 72 valandoms po priėmimo) ryšį su nepageidaujama širdies įvykiais (mirtimi, pakartotinė hospitalizacija ir aritmijomis) pacientams, hospitalizuotiems su ŪŠN. Šiame tyrime 15 pacientų mirė, 22 pacientai buvo pakartotinai hospitalizuoti dėl širdies nepakankamumo, o 14 pacientų buvo užfiksuotos aritmijos: prieširdžių virpėjimas ($n = 9$) ir skilvelinės aritmijos ($n = 5$). Mirtingumas buvo didesnis tarp vyresnio amžiaus žmonių, rūkančiųjų ir pacientų, kurių širdies susitraukimų dažnis buvo didesnis, mažesnė kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, dažnesnės aritmijos, sutrikusi inkstų funkcija ir didesnis kopeptino kiekis. Be to, kopeptino kiekis pirmą dieną, kai ribinė vertė buvo $>2,54$ pmol/l, prognozavo mirštamumą 86,67 % jautrumu ir 53,33 % specifiškumu. Trečią dieną kopeptino kiekis, kai ribinė vertė buvo $>2,74$ pmol/l, prognozavo mirštamumą 93,33 % jautrumu ir 83,33 % specifiškumu. Galiausiai, kopeptino lygio pokytis tarp pirmos ir trečios dienos buvo susijęs su padidėjusiu mirtingumu ($p < 0.001$). Todėl yra manoma, kad serumo kopeptinas yra stiprus biožymuo, leidžiantis prognozuoti nepalankias kliniškes pasekmes pacientams, sergantiems ūminiu dekompensuotu širdies nepakankamumu [87].

6.2. VIDURIO REGIONO PROADRENOMEDULINAS (MR-PROADM)

Adrenomedulinas (ADM), 52 aminorūgščių žiedinis peptidas, pirmą kartą buvo rastas antinksčių širdies feochromocitomos ląstelėse [88]. ADM yra stiprus vazodilatatorius, sintetinamas antinksčių šerdyje, kraujagyslių endotelio ląstelėse, širdyje. ADM kiekis širdyje padidėja dėl slėgio ir tūrio perkrovos. Dėl trumpo ADM pusinės eliminacijos laiko ir surišamųjų baltymų sunku išmatuoti jo kiekį plazmoje. Šį peptidą galima netiesiogiai

kiekybiškai įvertinti matuojant MR-proADM, kuris yra stabilesnis ir gaminamas santykiu vienas prie vieno su aktyviuoju ADM [89].

Klip ir kiti įrodė, kad MR-proADM yra perspektyvus biomarkeris ir turi didelę prognostinę reikšmę pacientų, sergančių ŠN po KŠL, mirtingumui ir sergamumui, o prognozuojant riziką yra pranašesnis už NT-proBNP [90]. Bahrmann ir kiti prospektyviai ištyrė įvairių biomarkerių prognostinį veiksmingumą neatrinktiems vyresnio amžiaus pacientams (81 ± 6 metų amžiaus) skubios pagalbos skyriuje ir nustatė, kad MR-proADM buvo vienintelis mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų prognozės rodiklis [91]. Be to, MR-proADM teigiamai susijęs su brachialiniu pulsiniu spaudimu ir miego vidurinės arterijos storiu [92]. Taigi, MR-proADM atrodo perspektyvus ankstyvosios aterosklerozinės plokštelės vystymosi ir subklinikinės KŠL prognozavimo biomarkeris. Be to, padidėjusi MR-proADM koncentracija plazmoje yra glaudžiai susijusi su klasikiais širdies ir kraujagyslių rizikos veiksniais bei KŠL [93]. Haaf ir kiti nurodė, kad nors MR-proADM neturi klinikinio naudingumo ankstyvai ŪMI diagnostikai, jis turi prognostinę vertę mirtingumui dėl visų priežasčių [94]. Nors tai daug žadantis trumpalaikės prognozės prognozavimo metodas, reikia daugiau duomenų, kad MR-proADM būtų galima naudoti klinikiniam darbe.

7. MIOKARDO DISFUNKCIJOS ARBA STRESO BIOŽYMENYS

7.1. NATRIURETINIAI PEPTIDAI

Natriuretiniai peptidai yra glaudžiai susijusi žiedo formos peptidų grupė, dalyvaujanti natrio ir vandens pusiausvyros procese. Nustatyta keletas struktūriškai panašių natriuretinių peptidų: prieširdžių natriuretinis peptidas (ANP), B tipo natriuretinis peptidas (BNP), C tipo natriuretinis peptidas (CNP) ir Dendroaspis natriuretinis peptidas (DNP). Miokardo tempimo sąlygomis, slopinant BNP geną, gaminasi ir išsiskiria prohormonas, kuris suskyla į biologiškai stabilesnį N-galinį pro-B tipo natriuretinį peptidą (NT-proBNP) [95].

ARIC tyrimas parodė, kad NT-proBNP yra nepriklausomai susijęs su ŠN ir pagerina ŠN rizikos prognozę, pranokstančią tradicinius rizikos veiksnius, net ir tarp nutukusių asmenų [96]. Be to, 5592 dalyvių daugiatautėje aterosklerozės studijoje (MESA) autoriai pastebėjo, kad tarp besimptomų įvairių etninių grupių asmenų NT-proBNP yra nepriklausomas ŠN ir KŠL rizikos veiksnys, pranokstantis klinikinius rizikos veiksnius. NT-proBNP pokytis gali suteikti papildomos prognostinės informacijos [97]. Vidutinio proatriumo natriuretinis peptidas (MR-proANP) yra A tipo natriuretinio peptido prohormono fragmentas, kurį gamina kardiomiocitai, reaguodami į slėgio ar skysčių perkrovą [98]. Didžiausia koncentracija

plazmoje nustatyta aortoje ir plaučių arterijoje, o tai atspindi prieširdžių slėgį ar transmuralinį stresą. MR-proANP yra gerokai stabilesnis peptidas, palyginti su N-ANP ir ANP, nes epitopai yra proANP molekulės viduje [99]. Panašiai kaip NT-proBNP, MR-proANP prognozuoja nepalankią ūmiai dekompenсуotu širdies nepakankamumu sergančių pacientų baigtį. PRIDE tyrime Kaplano-Mejerio kreivės taip pat parodė, kad MR-proANP nepriklausomai prognozuoja mirtį per keturių metų stebėjimo laikotarpį [100]. Karakas ir kiti pastebėjo, kad MR-proANP nepriklausomai susijęs su pasikartojančiais širdies ir kraujagyslių įvykiais. Įvertinus ir NT-proBNP, ir MR-proANP, rezultatai parodė, kad tirtoje populiacijoje MR-proANP nesuteikė papildomos prognostinės informacijos, palyginti su NT-proBNP [101]. Dabartinėse Europos rekomendacijose šie peptidai laikomi lygiaverčiais diagnozuojant tiek lėtinį širdies nepakankamumą, tiek ūminį širdies nepakankamumą [102].

7.2.ST2

ST2 (tumorogeniškumo slopinimas2) yra interleukinų (IL)-1 šeimos narys, turintis membraninio tipo receptorių (ST2L) ir tirpią (sST2) izoformą. Esant fiziologinei širdies tempimo būklei, miofibroblastai išskiria IL-33, kuris prisijungia prie ST2L ir apsaugo ląsteles. Ši ST2L/IL-33 signalą reguliuoja sST2, kuris yra IL-33 „vilioklis“, išskiriamas širdies fibroblastų, reaguojant į širdies spaudimą ir tūrio perkrovą [103]. Tačiau kai vietinės ir kaimyninės ląstelės nenormaliai padidina sST2 išsiskyrimą, jis pernelyg blokuoja IL-33/ST2L prisijungimą, o tai kenkia širdžiai. Tai reiškia, kad sST2 normaliomis sąlygomis veikia kaip IL-33 vilioklio receptorių, reguliuojantis pernelyg didelį IL33 signalų kiekį, tačiau patologinėmis sąlygomis jis pernelyg slopina IL-33 signalų kiekį, todėl nutrūksta ST2L kardioprotekcija. Šis sST2 kiekio disbalansas širdies ekstraląstelinėje erdvėje yra glaudžiai susijęs su pagrindinėmis širdies ir kraujagyslių patologijomis, įskaitant koronarinę ligą, širdies nepakankamumą ir širdies vožtuvų ligas [104, 105]. Taigi sST2 pradėtas naudoti kaip širdies streso ir fibrozės biomarkeris, o jo cirkuliuojantis kiekis kraujyje dabar patvirtintas kaip papildomas širdies nepakankamumo stratifikacijos veiksnys bei kaip skilvelių remodeliacijos ir fibrozės biomarkeris kartu su Gal-3 [106, 107].

Naujausi tyrimai parodė, kad padidėjęs ST2 kiekis ūminio širdies nepakankamumo atveju yra tiek pakartotinės hospitalizacijos, tiek mirtingumo prognozė, o ST2 kiekis, gydant konservatyviai, yra susijęs su geresnėmis lėtiniu širdies nepakankamumu sergančių pacientų išieitimis [108, 109]. Taigi, nors sST2 yra miokardo sienelių įtempimo ir fibrozės kelio

suaktyvėjimo biožymuo, sST2 taip pat ekspresuojamas ir kituose organuose, ne tik širdyje, ir nėra specifinis širdies nepakankamumui. Todėl jo naudojimas diagnostikos tikslais pacientams, sergantiems ne širdies nepakankamumu, yra problematiškas.

7.3.ENDOTELINAS-1 (ET-1)

Endotelinas-1 (ET-1) yra tiriamas kaip išeminės širdies ligos, miokardo infarkto ir širdies nepakankamumo prognostinis žymuo [110]. ET-1 - 21 aminorūgšties peptidas, yra stiprus vazokonstriktorius ir pro-fibrozinis hormonas, kurį išskiria kraujagyslių endotelio ląstelės, o jo kiekis koreliuoja su įtempimo stresu (angl. *shear stress*) ir plaučių arterijos slėgiu [111].

Zhang *et al.* metanalizės metu pateikė įrodymų, kad padidėjęs ET-1, didelio ET-1 ir CT-proET-1 kiekis plazmoje yra susijęs su bloga ŠN populiacijos prognoze arba mirtingumu [112]. Taip pat, ET-1 suteikia papildomos prognostinės informacijos, kartu su NT-proBNP teikiama informacija, tačiau dėl plazmos nestabilumo šio neurohormono klinikinis panaudojimas yra ribotas [113]. C-galinė proendotelino-1 dalis (CT-proET-1) yra stabilesnė ET1 forma ir netiesiogiai matuoja endotelio sistemos aktyvumą. Įrodyta, kad tiek stabilios KŠL, tiek ŪMI pacientams CT-proET-1 yra susijęs su širdies ir kraujagyslių mirtimi ir širdies nepakankamumu, o jo prognostinė vertė prilygsta BNP ar NT-proBNP [114, 115].

7.4. NEUREGULINAS-1 (NRG-1)

Neuregulinas-1 (NRG-1) yra streso veikiamas parakrininis transmembraninis augimo veiksnys, kuris išsiskiria iš endotelio ląstelių [116, 117]. Iki šiol aprašyta daugiau kaip 15 skirtingų baltymų, kuriuos koduoja NRG-1 genas. NRG-1 β sudaro didžiausią dalį NRG-1 baltymų širdies sistemoje. NRG-1 ligandas veikia parakrininiu būdu per ErbB (ErbB2, ErbB3, ErbB4) tirozinkinazės šeimos receptorius. Įvairūs širdies ir kraujagyslių sistemos dirgikliai, tokie kaip oksidacinis stresas, išemija ir fizinis krūvis, aktyvuoja NRG-1 ekspresiją [117, 118].

NRG-1 β vaidina esminį vaidmenį embriogeniniame širdies vystyme, o jo raiškos sutrikimas yra susijęs su įvairiomis širdies ir kraujagyslių ligomis, tokiomis kaip miokardo infarktas ir širdies nepakankamumas [19, 120]. Be to, yra žinių apie žmogaus rekombinantinio NRG-1 β (hrNRG-1 β) baltymo panaudojimo naudą širdies ir kraujagyslių sistemai, esant miokardo išemijos ir reperfuzijos pažeidimui, širdies fibrozei ir remodeliacijai po miokardo

infarkto. Kirabo ir kiti įrodė, kad hrNRG-1 vartojimas skatina širdies fibroblastų diferenciaciją per Akt (baltymų kinazė B) ir STAT3 (transkripcijos transduktorius ir aktyvatorius 3) signalų aktyvavimą. Taip pat nustatytas priešūždegiminis NRG-1 poveikis veikiant ErbB3 signalo mechanizmą [121].

Didesnis NRG-1 kiekis koreliuoja su labiau pažengusiomis ŠN stadijomis ir pranašauja blogesnę ŠN sergančių pacientų, turinčių IŠL, prognozę [122]. Stebimoje pacientų grupėje, sergančių stabilia ŠN, kurie buvo nukreipti atlikti perkutaninę koronarinę intervenciją (PKI), cirkuliuojanti NRG-1 atvirkščiai proporcingai koreliuoja su ŠN sunkumu, o didesnė yra pacientams, kurių streso testai buvo teigiami dėl išemijos [123]. Panašiai kaip ir NT-proBNP, padidėjęs NRG-1 kiekis serume gali būti neadekvatus fiziologinis atsakas į širdies ir kraujagyslių pažeidimą, o egzogeninis NRG-1 vartojimas gali pagerinti širdies ir kraujagyslių funkciją. Šios išvados patvirtina, kad miokardo NRG-1 suaktyvėja kaip atsakas į išemiją [124].

Haller *et al.*, atliko tyrimą, kuriame kraujas buvo paimtas iš 30 pacientų prieš PKI, per 1 valandą, po 4 dienų ir po 1 mėnesio. Vidutinė kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (LVEF) visoje tiriamojoje populiacijoje po infarkto buvo 48,5 %. Buvo gauti rezultatai, kad NRG-1 koncentracija plazmoje reikšmingai sumažėjo po PKI ir išliko sumažėjusi iki 1 mėnesio po MI ($p < 0.0001$). Nepastebėta jokio NRG-1 ryšio su kitais kintamaisiais, įskaitant bendrą išemijos laiką, LVEF ar PKI. Taigi, buvo nustatyta, kad NRG-1 gali būti nepriklausomai paveikta MI. Tačiau šiai hipotezei patikslinti reikia atlikti tolimesnius didelius klinikinius tyrimus [125].

Visi šie rezultatai patvirtina, kad hrNRG-1 β taikymas turi aiškia naudą širdžiai, tačiau tik nedaugelyje tyrimų buvo tirta, ar NRG-1 β raiška pastebimai kinta pacientams, sergantiems išemine širdies liga. Nors ŠN sergantiems pacientams skiriant žmogaus rekombinuojamą NRG-1, reikšmingai pagerėjo širdies tūris ir LVEF [10], jo cirkuliacinė raiška ir funkcinė svarba kaip biomarkerio, lemiančio nepalankios remodeliacijos progresavimą po MI pacientams, patyrusiems ST pakilimo miokardo infarktą (STEMI), kol kas neaiški ir reikalauja tolimesnių tyrimų [126, 127].

8. MIKRONR (MIRNR) BIOLOGINIAI ŽYMENYS

Pamažu pradedamas vertinti mikroRNR (miRNR) vaidmuo širdies ir kraujagyslių bei su medžiagų apykaita susijusiose ligose. Naujausi tyrimai parodė, kad miRNR gali tapti biožymenimis, kurie padės diagnozuoti ir vertinti tokias ligas kaip navikai ir širdies ir kraujagyslių ligos [128]. miRNR yra endogeninės, vienagrandės mažos nekoduojančios RNR,

maždaug 19-24 nukleotidų ilgio, kurios sudaro naują genų raiškos moduliatorių grupę, atliekančią svarbų vaidmenį keliuose biologiniuose procesuose, pavyzdžiui, ląstelių proliferacijoje, diferenciacijoje, autofagijoje, apoptozėje ir organų vystymėsi [129]. miRNR vaidina svarbų vaidmenį reguliuojant genų raišką potranskripciniame lygmenyje, jungdamiesi prie pasiuntinių RNR (mRNR) 3' netransliuojamos srities (3'-UTR), todėl tiesiogiai ardo arba slopina mRNR transkripciją [130].

Tikralaikė kiekybinė polimerazės grandininė reakcija yra miRNR nustatymo auksinis standartas. Daugybė miRNR reguliuojamų kelių, pavyzdžiui, lipidų apykaita, gliukozės homeostazė, kraujagyslių vientisumas ir endotelio ląstelių funkcija, yra labai susiję su širdies ir kraujagyslių ligomis [131, 132].

Pastebėta, kad mikroRNA-221 ir 222 (miR-221/222), kaip svarbūs miRNR šeimos nariai, yra plačiai susiję su ateroskleroze ir kraujagyslių remodeliacija, kraujagyslių kalcifikacija, neovaskuliarizacija, širdies hipertrofija, širdies nepakankamumu ir kitais širdies ir kraujagyslių patofiziologiniais mechanizmais. Šlyties stresas (angl. *shear stress*), angiotenzinas II, trombocitų augimo faktorius, kraujagyslių uždegimas ir hiperglikemija gali sukelti didelę miR-221/222 ekspresiją [133].

MiRNR yra stabilios ir aptinkamos kraujotakoje. Keletas širdies miRNR aptinkamos kraujyje anksti po MI, todėl galima sutaupyti laiko ir diagnozę nustatyti anksčiau [134]. Pacientų, sergančių koronarine liga, cirkuliuojančių mikroRNA-221 ir 222 (miR-221/222) kiekis yra padidėjęs, tačiau ryšys tarp cirkuliuojančių miR-221/222 ir koronarinių pažeidimų sunkumo pacientams, sergantiems ūminiu koronariniu sindromu, lieka nežinomas. Xin *et al.*, taikant realaus laiko fluorescencinę kiekybinę polimerazės grandininę reakciją (RT-qPCR), palygino cirkuliuojančių miR-221/222 santykinį raiškos lygį pacientams, sergantiems ūmiu koronariniu sindromu (ŪKS) ir kontrolinėms grupėms. ŪKS grupė toliau buvo suskirstyta į nestabilios krūtinės anginos grupę ir ūminio miokardo infarkto grupę. ŪKS grupėje pastebėtas reikšmingas cirkuliuojančių miR-221/222 padidėjimas. Cirkuliuojančios miRNA-221/222 raiškos lygis ūmiu koronariniu sindromu sergantiems pacientams buvo padidėjęs ir teigiamai susijęs su vainikinių arterijų pažeidimo sunkumu. Todėl, cirkuliuojančios miR-221/222 gali būti nauji biožymenys, padedantys diagnozuoti vainikinių arterijų, daugiau nei ≥50 proc. stenozę ir ūminio koronarinio sindromo pasireiškimą [135].

Apibendrinant galima daryti išvadą, kad ŪKS sergančių pacientų cirkuliuojančių miRNA-221/222 santykinis raiškos lygis buvo padidėjęs ir teigiamai susijęs su vainikinių arterijų pažeidimų sunkumu. Tačiau iki šiol nėra pakankamai tyrimų apie cirkuliuojančių miR-221/222

ir ŪKS ryšį. Ar cirkuliuojanti miR-221/222 gali būti naudojama kaip biologinis žymuo koronarinių arterijų stenozės patikrai ir ŪKS atrankai, kol kas nežinoma [135].

DISKUSIJA

Širdies troponinas tebėra plačiausiai naudojamas miokardo infarkto diagnostinis tyrimas, tačiau jo ribotumas - kad jis neparodo ankstyvos išemijos fazės, kuomet nėra miokardo nekrozės [136]. Nauji biologiniai žymenys suteikia papildomos informacijos, įskaitant ankstyvą miokardo išemijos nustatymą, nestabilios plokštelės požymius ir galimybę nustatyti pacientų riziką ir prognozę, kuri galiausiai nulemia tolimesnį gydymą. Deja, „idealių“ biocheminių žymenų nėra, kuriais būtų galima tobulai diagnozuoti širdies ir kraujagyslių ligas [136]. Tai didina šalių sveikatos apsaugos išlaidas bei sergamumą ir mirtingumą. Nepaisant pastarojo meto medicinos pažangos, mirtingumas ir sergamumas nuo širdies ir kraujagyslių ligų išlieka svarbiausia pasaulio sveikatos problema [1].

Nors atsiranda daugybė naujų biologinių žymenų, tačiau jų vaidmuo ir klinikinis naudingumas dar nėra iki galo išaiškinti. Remiantis dabartiniais tyrimais, dar sunku daryti konkrečias išvadas, kurie nauji biožymenys bus naudojami klinikinėje praktikoje. Nors yra įrodymų, kad biožymenų derinimas gali padidinti tam tikrų klinikinių tyrimų tikslumą, reikia atlikti daugiau tyrimų nustatant veiksmingus derinius diagnozei ar prognozei nustatyti. GDF-15 ir ST2 suteikia informacijos apie širdies ir kraujagyslių ligų rizikos nustatymą pacientams sergantiems stabilia koronarine širdies liga arba ūminiu koronariniu sindromu. Didelio jautrumo C reaktyviojo baltymo, fibrinogeno ir mieloperoksidazės kiekio padidėjimas gali būti laikomas susijusiu su koronarine širdies liga ir suteikti papildomos informacijos. Be to, tiek NT-proBNP, tiek MR-proANP pagal Europos gaires laikomi lygiaverčiais širdies nepakankamumui diagnozuoti [137]. Nors biožymenys yra labai svarbūs ir padeda gydytojams klinikiniam darbe, svarbu nepamiršti, kad remtis vien biožymenų rezultatais nereikėtų. Biožymenų rezultatus reikia vertinti kartu su kita klinicine informacija - anamneze, fizine apžiūra ir kitais laboratoriniais bei instrumentiniais tyrimais. Svarbu paminėti, kad koronarinės širdies ligos patogenezė susideda iš daug faktorių, todėl detalus rizikos stratifikavimas išlieka sudėtingas procesas. Vėlgi, reikalingi tolimesni tyrimai, kurie iširtų ar nauji biožymenys yra tinkami rizikos stratifikavimui.

Nauji tyrimai apie genomikos, proteomikos, metabolomikos ir lipidomikos pritaikymą dar tik vystosi, tačiau turi potencialo sparčiai augti. Šių atradimų pritaikymas klinikinėje praktikoje ateityje bus labai svarbus siekiant sumažinti gyventojų sergamumo širdies ir kraujagyslių ligomis našta [138].

IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS

1. Biožymuo, kuris atitiktų „idealaus“ širdies biožymens apibrėžimą dar neatrastas. Kitaip tariant, nėra vieningos nuomonės dėl geriausio širdies biožymens.
2. Visi šioje literatūrinėje apžvalgoje aptarti biožymenys rodo vienokią ar kitokią naudą klinikinėje praktikoje, tačiau trūksta papildomų klinikinių tyrimų įrodyti jų nenuginčijamą naudą.
3. Nepaisant to, kad atsiranda naujų biožymenų, troponino tyrimas ir toliau išlieka plačiausiai naudojamas miokardo infarkto diagnostikoje, o šiuo metu naudojami hs-cTnI ir hs-cTnT leidžia labai tiksliai išmatuoti net ir nedidelę cTn koncentraciją.
4. Natriuretiniai peptidai ir toliau išlieka auksiniu standartu širdies nepakankamumo diagnostikoje. Įrodyta, kad serumo kopeptinas yra stiprus naujas biožymuo, leidžiantis prognozuoti nepalankias kliniškes pasekmes pacientams, sergantiems ūminiu dekompensuotu širdies nepakankamumu; vieno tyrimo metu įrodyta, kad MR-proADM yra perspektyvus biožymuo ir turi didelę prognostinę reikšmę pacientų, sergančių širdies nepakankamumu po KŠL, mirtingumui bei sergamumui ir prognozuojant riziką yra pranašesnis už NT-proBNP; CT-proET-1 yra susijęs su širdies ir kraujagyslių mirtimi ir širdies nepakankamumu, o jo prognostinė vertė prilygsta BNP ar NT-proBNP.
5. Remiantis literatūriniais duomenimis, šiuo metu klinikinėje praktikoje labiausiai naudojami biožymenys yra natriuretiniai peptidai, ST2, troponinai I ir T, CRB ir GDF-15. O didžiausios ateities perspektyvos yra numatomos GDF-15 ir miRNR biožymenims.
6. Įrodytas GDF-15 stiprus ryšys su širdies ir kraujagyslių ligomis, pavyzdžiui, ŪKS, stabilia KŠL ir ŠN, o tai daro jį nauju perspektyviu rizikos vertinimo biožymeniu.
7. Daugelis širdies ligų biožymenų pasižymi mažu audinių specifiškumu, todėl juos derinant kartu gaunama geresnė klinikinė nauda. Pavyzdžiui, dvigubo žymens strategija, kurioje derinami troponinas T ir kopeptinas, gali būti naudojama kaip greita ir patikima priemonė ŪMI atmesti.
8. Rekomenduojama toliau tirti miokardo pakenkimo žymenis, siekiant įrodyti jų diagnostinę ir prognostinę vertę klinikinėje praktikoje.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internetas]. Who.int. 2022 [cited 12 May 2022].
[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Hi.lt [Internetas]. 2022.
https://hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Statistikos/Mirties_priezastys/Mirties_priezastys_2020
3. Chan D, Ng L. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Medicine*. 2010;8(1).
4. Singh, Vikas; Martinezclark, Pedro; Pascual, Mario; Shaw, Eric Scot; O'Neill, William W. Cardiac biomarkers – the old and the new: a review, *Coronary Artery Disease*. 2010;21:244-256.
5. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:959–969.
6. Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. A consensus document — myocardial infarction redefined. *Eur Heart J* 2002;21:1502–1513.
7. Aydin S, Aydin S. Irisin concentrations as a myocardial biomarker. In: Patel VB, Preedy VR, editors. *Biomarkers in Cardiovascular Disease*. Dordrecht: Springer. 2016;489–504.
8. Aydin S, Ugur K, Aydin S, Sahin İ, Yardim M. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vascular Health and Risk Management*. 2019;15:1-10.
9. Cheng Y, Regnier M. Cardiac troponin structure-function and the influence of hypertrophic cardiomyopathy associated mutations on modulation of contractility. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2016;601:11-21.
10. Rajarao M, Al Kharoosi A, Panduranga P. Clinical significance of elevated high-sensitivity troponin T in low likelihood acute coronary syndrome patients. *Heart Views*. 2018;19(2):54.
11. Bodor GS. Biochemical markers of myocardial damage. *EJIFCC*. 2016;27(2):95–111.
12. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2551–2567.

13. Neumann JT, Sørensen NA, Ojeda F, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction using high-sensitivity troponin I. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174288.
14. Stopyra J, Snaveley A, Scheidler J, Smith L, Nelson R, Winslow J et al. Point-of-Care Troponin Testing during Ambulance Transport to Detect Acute Myocardial Infarction. *Prehospital Emergency Care*. 2020;24(6):751-759.
15. Safford MM, Parmar G, Barasch CS, et al. Hospital laboratory reporting may be a barrier to detection of ‘microsize’ myocardial infarction in the US: an observational study. *BMC Health Serv Res*. 2013;13:162.
16. Korley FK, Jaffe AS. Preparing the United States for high-sensitivity cardiac troponin assays. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1753–1758.
17. Garg P, Morris P, Fazlanie A, Vijayan S, Dancso B, Dastidar A et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Internal and Emergency Medicine*. 2017;12(2):147-155.
18. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 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) *Eur Heart J*. 2016;37:267–315.
19. Cullen L, Mueller C, Parsonage WA, et al. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1242–1249.
20. Haaf P, Drexler B, Reichlin T, et al. High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease. *Circulation*. 2012;126:31–40.
21. Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, et al. Troponin and cardiac events in stable ischemic heart disease and diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:610–620.
22. Sotoudeh Anvari M, Karimi M, Shafiee A, et al. Complementary diagnostic value of heart type fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Crit Pathw Cardiol*. 2018;17(1):43–46.
23. Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta*. 2005;352:15–35.

24. Rezar R, Jirak P, Gschwandtner M, Derler R, Felder TK, Haslinger M, Kopp K, Seelmaier C, Granitz C, Hoppe UC, Lichtenauer M. Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP) and its Role as a Biomarker in Heart Failure: What Do We Know So Far? *J Clin Med*. 2020 Jan 7;9(1):164.
25. Ye XD, He Y, Wang S, Wong GT, Irwin MG, Xia Z. Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) as a biomarker for acute myocardial injury and long-term post-ischemic prognosis. *Acta Pharmacol Sin*. 2018 Jul;39(7):1155-1163.
26. El Missiri A, Okasha N, Badr T. Heart-type fatty acid-binding protein detects more patients with non-ST segment elevation myocardial infarction compared to troponin-T. *The Egyptian Heart Journal*. 2016;68(1):11-16.
27. Kabekkodu SP, Mananje SR, Saya RP. A study on the role of heart type fatty acid binding protein in the diagnosis of acute myocardial infarction. *J Clin Diagn Res*. 2016;10:07–10.
28. Otaki Y, Watanabe T, Takahashi H, et al. Association of heart-type fatty acid-binding protein with cardiovascular risk factors and all-cause mortality in the general population: the Takahata study. *PLoS One*. 2014;9:e94834.
29. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol*. 2004;29:439–493.
30. Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *Int J Cardiol*. 2006 Jan 26;106(3):291-7.
31. Nursyamsiah, Hasan R. High-sensitivity c-reactive protein (hs-CRP) value with 90 days mortality in patients with heart failure. *IOP Conf. Ser. Earth Environ. Sci*. 2018;125:012124.
32. Iso H., Cui R., Date C., Kikuchi S., Tamakoshi A. C-reactive protein levels and risk of mortality from cardiovascular disease in Japanese: The JACC Study. *Atherosclerosis*. 2009;207:291–297.
33. Iso H., Noda H., Ikeda A., Yamagishi K., Inoue M., Iwasaki M., Tsugane S. The impact of C-reactive protein on risk of stroke, stroke subtypes, and ischemic heart disease in middle-aged Japanese: The Japan public health center-based study. *J. Atheroscler. Thromb*. 2012;19:756–766.

34. Adela R., Banerjee S.K. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective. *J. Diabetes Res.* 2015;2015:490842.
35. Arkoumani M., Papadopoulou-Marketou N., Nicolaides N.C., Kanaka-Gantenbein C., Tentolouris N., Papassotiriou I. The clinical impact of growth differentiation factor-15 in heart disease: A 2019 update. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2020;57:114–125.
36. Wallentin L., Zethelius B., Berglund L., Eggers K.M., Lind L., Lindahl B., Wollert K.C., Siegbahn A. GDF-15 for prognostication of cardiovascular and cancer morbidity and mortality in men. *PLoS ONE.* 2013;8:e78797.
37. Carlsson A.C., Nowak C., Lind L., Östgren C.J., Nyström F.H., Sundström J., Carrero J.J., Riserus U., Ingelsson E., Fall T., et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) is a potential biomarker of both diabetic kidney disease and future cardiovascular events in cohorts of individuals with type 2 diabetes: A proteomics approach. *Upsala J. Med. Sci.* 2020;125:37–43.
38. Cotter G, Voors A, Prescott M, Felker G, Filippatos G, Greenberg B et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in patients admitted for acute heart failure: results from the RELAX-AHF study. *European Journal of Heart Failure.* 2015;17(11):1133-1143.
39. Wollert K, Kempf T, Lagerqvist B, Lindahl B, Olofsson S, Allhoff T et al. Growth Differentiation Factor 15 for Risk Stratification and Selection of an Invasive Treatment Strategy in Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circulation.* 2007;116(14):1540-1548.
40. Wiklund F, Bennet A, Magnusson P, Eriksson U, Lindmark F, Wu L et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): a new marker of all-cause mortality. *Aging Cell.* 2010;9(6):1057-1064.
41. Kattula S, Byrnes JR, Wolberg AS. Fibrinogen and Fibrin in Hemostasis and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(3):e13-e21.
42. Lowe GD. Fibrinogen assays for cardiovascular risk assessment. *Clin Chem.* 2010;56:693–695.
43. Aleman MM, Walton BL, Byrnes JR, Wolberg AS. Fibrinogen and red blood cells in venous thrombosis. *Thromb Res.* 2014;133(01):S38-40.
44. Cerit L. Fibrinogen and Atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(2):189-190.

45. Thompson, S.G.; Kienast, J.; Pyke, S.D.; Haverkate, F.; van de Loo, J.C. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995;332,635–641.
46. Ma J, Hannekens CH, Ridker PM, Stampfer MJ. A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999;33,1347–1352.
47. Wald NJ, George L, Smith D, et al. Serum screening for down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. International Prenatal Screening Research Group. *BJOG.* 1996;103:407–412.
48. Sangiorgi G, Mauriello A, Bonanno E, et al. Pregnancy-associated plasma protein-a is markedly expressed by monocyte-macrophage cells in vulnerable and ruptured carotid atherosclerotic plaques: a link between inflammation and cerebrovascular events. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2201–2211.
49. Iversen K, Teisner B, Winkel P, Gluud C, Kjølner E, Kolmos H et al. Pregnancy associated plasma protein-A as a marker for myocardial infarction and death in patients with stable coronary artery disease: A prognostic study within the CLARICOR Trial. *Atherosclerosis.* 2011;214(1):203-208.
50. Bonaca MP, Scirica BM, Sabatine MS, et al. Prospective evaluation of pregnancy-associated plasma protein-a and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:332–338.
51. Wu XF, Yang M, Qu AJ, et al. Level of pregnancy-associated plasma protein-a correlates with coronary thin-cap fibroatheroma burden in patients with coronary artery disease: novel findings from 3-vessel virtual histology intravascular ultrasound assessment. *Medicine.* 2016;95:e2563.
52. Bayes-Genis A, Conover C, Overgaard M, Bailey K, Christiansen M, Holmes D et al. Pregnancy-Associated Plasma Protein A as a Marker of Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine.* 2001;345(14):1022-1029.
53. Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1102–1111.
54. Yunoki K, Naruko T, Inaba M, et al. Gender-specific correlation between plasma myeloperoxidase levels and serum high-density lipoprotein-associated paraoxonase-1

- levels in patients with stable and unstable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2013;231:308–314.
55. Zhang R, Brennan ML, Fu X, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA*. 2001;286:2136–2142.
56. N. Teng, G. J. Maghzal, J. Talib, I. Rashid, A. K. Lau, and R. Stocker, “The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture,” *Redox Report*, vol. 22, pp. 51–73, 2017.
57. Emerging Risk Factors Collaboration, E. di Angelantonio, N. Sarwar et al., “Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease,” *JAMA*, vol. 302, no. 18, pp. 1993–2000, 2009.
58. W. Q. Liu, Y. Z. Zhang, Y. Wu et al., “Myeloperoxidase-derived hypochlorous acid promotes ox-LDL-induced senescence of endothelial cells through a mechanism involving β -catenin signaling in hyperlipidemia,” *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 467, no. 4, pp. 859–865, 2015.
59. R. A. Koeth, V. Haselden, and W. H. Tang, “Myeloperoxidase in cardiovascular disease,” *Advances in Clinical Chemistry*, vol. 62, pp. 1–32, 2013.
60. R. Stocker, A. Huang, E. Jeranian et al., “Hypochlorous acid impairs endothelium-derived nitric oxide bioactivity through a superoxide-dependent mechanism,” *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 24, no. 11, pp. 2028–2033, 2004.
61. G. Ndrepepa, S. Braun, J. Mehilli, N. von Beckerath, A. Schomig, and A. Kastrati, “Myeloperoxidase level in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes,” *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 38, pp. 90–96, 2008.
62. S. Z. Samsamshariat, G. Basati, A. Movahedian, M. Pourfarzam, and N. Sarrafzadegan, “Elevated plasma myeloperoxidase levels in relation to circulating inflammatory markers in coronary artery disease,” *Biomarkers in Medicine*, vol. 5, pp. 377–385, 2011.
63. J. Pawlus, M. Holub, M. Kozuch, M. Dabrowska, and S. Dobrzycki, “Serum myeloperoxidase levels and platelet activation parameters as diagnostic and prognostic markers in the course of coronary disease,” *International Journal of Laboratory Hematology*, vol. 32, pp. 320–328, 2010.

64. P. Tretjakovs, A. Jurka, I. Bormane et al., “Circulating adhesion molecules, matrix metalloproteinase-9, plasminogen activator inhibitor-1, and myeloperoxidase in coronary artery disease patients with stable and unstable angina,” *Clinica Chimica Acta*, vol. 413, no. 1-2, pp. 25–29, 2012.
65. Huang F, Wang K, Shen J. Lipoprotein-associated phospholipase A2: The story continues. *Medicinal Research Reviews*. 2019;40(1):79-134.
66. Jensen M, Bertoia M, Cahill L, Agarwal I, Rimm E, Mukamal K. Novel metabolic biomarkers of cardiovascular disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014;10(11):659-672.
67. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase a2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland coronary prevention study group. *N Engl J Med*. 2000;343:1148–1155.
68. Rallidis L, Tellis C, Lekakis J, Rizos I, Varounis C, Charalampopoulos A et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Bound on High-Density Lipoprotein Is Associated With Lower Risk for Cardiac Death in Stable Coronary Artery Disease Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(20):2053-2060.
69. Lin J, Zheng H, Cucchiara B, Li J, Zhao X, Liang X. Association of Lp-PLA2-A and early recurrence of vascular events after TIA and minor stroke. *Neurology*. 2015;85(18):1585-1591.
70. Millwood I, Bennett D, Walters R, Clarke R, Waterworth D, Johnson T. A phenome-wide association study of a lipoprotein-associated phospholipase A₂ loss-of-function variant in 90 000 Chinese adults. *International Journal of Epidemiology*. 2016;45(5):1588-1599.
71. White HD, Held C, Stewart R, et al. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2014;370:1702–1711.
72. Mullard A. Gsk's darapladib failures dim hopes for anti-inflammatory heart drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13:481–482.
73. Rosenson RS, Hurt-Camejo E. Phospholipase A2 enzymes and the risk of atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2012;33:2899–2909.
74. Mallat Z, Lambeau G, Tedgui A. Lipoprotein-associated and secreted phospholipases A in cardiovascular disease: roles as biological effectors and biomarkers. *Circulation*. 2010;122:2183–2200.

75. Boekholdt S.M., Keller T.T., Wareham N.J. Serum levels of type II secretory phospholipase A2 and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:839–846.
76. Mallat Z., Benessiano J., Simon T. Circulating secretory phospholipase A2 activity and risk of incident coronary events in healthy men and women: the EPIC-Norfolk study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1177–1183.
77. O'Donoghue M.L., Mallat Z., Morrow D.A. Prognostic utility of secretory phospholipase A(2) in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chem.* 2011;57:1311–1317.
78. Dzavik V., Lavi S., Thorpe K. The sPLA2 Inhibition to Decrease Enzyme Release after Percutaneous Coronary Intervention (SPIDER-PCI) trial. *Circulation.* 2010;122:2411–2418.
79. Clinical Study Report for Study AN-CVD2233. Evaluation of the Safety and Efficacy of Short-Term A-002 Treatment in Subjects with Acute Coronary Syndromes. 2012.
80. Finley IV JJ, Konstam MA, Udelson JE. Arginine vasopressin antagonist for the treatment of heart failure and hyponatremia. *Circulation.* 2008;118:410-21.
81. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem.* 2006;52:112-9.
82. Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008;29:341–346.
83. Sorensen NA, Shah AS, Ojeda FM, et al. High-sensitivity troponin and novel biomarkers for the early diagnosis of non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016;5:419–427.
84. Lee JH, Chan YH, Lai OF, et al. Vasopressin and copeptin levels in children with sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2013;39:747–753.
85. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:60–8.
86. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) Study. *Circulation.* 2007;115:2103-10.

87. Hassanein M, Sadaka M, Mokhtar A, Eldabbah N, Mubarak E. Value of Copeptin Measurement as A Novel Biomarker for Prognosis in Acute Heart Failure. *European Heart Journal Supplements*. 2021;23.
88. Jougasaki M, Burnett JC., Jr Adrenomedullin: potential in physiology and pathophysiology. *Life Sci*. 2000;66:855–872.
89. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, et al. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem*. 2005;51:1823–1829.
90. Klip IT, Voors AA, Anker SD, et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in patients with heart failure after an acute myocardial infarction. *Heart*. 2011;97:892–898.
91. Bahrmann P, Christ M, Hofner B, et al. Prognostic value of different biomarkers for cardiovascular death in unselected older patients in the emergency department. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:568–578.
92. Gottsater M, Ford LB, Ostling G, et al. Adrenomedullin is a marker of carotid plaques and intima-media thickness as well as brachial pulse pressure. *J Hypertens*. 2013;31:1959–1965.
93. Neumann JT, Tzikas S, Funke-Kaiser A, et al. Association of mr-proadrenomedullin with cardiovascular risk factors and subclinical cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2013;228:451–459.
94. Haaf P, Twerenbold R, Reichlin T, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin in the early evaluation of acute chest pain patients. *Int J Cardiol*. 2013;168:1048–1055.
95. Mueller T, Gegenhuber A, Dieplinger B, et al. Long-term stability of endogenous b-type natriuretic peptide (BNP) and amino terminal probnp (NT-PROBNP) in frozen plasma samples. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42:942–944.
96. Ndumele CE, Matsushita K, Sang Y, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and heart failure risk among individuals with and without obesity: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2016;133:631–638.
97. Daniels LB, Clopton P, deFilippi CR, et al. Serial measurement of n-terminal pro-b-type natriuretic peptide and cardiac troponin t for cardiovascular disease risk assessment in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) *Am Heart J*. 2015;170:1170–1183.

98. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 1998;339:321–328.
99. Ala-Kopsala M, Magga J, Peuhkurinen K, et al. Molecular heterogeneity has a major impact on the measurement of circulating n-terminal fragments of a- and b-type natriuretic peptides. *Clin Chem.* 2004;50:1576–1588.
100. Shah RV, Truong QA, Gaggin HK, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *Eur Heart J.* 2012;33:2197–2205.
101. Karakas M, Jaensch A, Breitling LP, et al. Prognostic value of midregional pro-a-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with stable coronary heart disease followed over 8 years. *Clin Chem.* 2014;60:1441–1449.
102. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the esc. *Eur Heart J.* 2012;33:1787–1847.
103. Millar N.L., O'Donnell C., McInnes I.B., Brint E. Wounds that heal and wounds that don't - The role of the IL-33/ST2 pathway in tissue repair and tumorigenesis. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2017;61:41–50.
104. Gao Q., Li Y., Li M. The potential role of IL-33/ST2 signaling in fibrotic diseases. *J. Leukoc. Biol.* 2015;98:15–22.
105. Kotsiou O.S., Gourgoulianis K.I., Zarogiannis S.G. IL-33/ST2 Axis in Organ Fibrosis. *Front. Immunol.* 2018;9:2432.
106. Januzzi J.L., Mebazaa A., Di Somma S. ST2 and prognosis in acutely decompensated heart failure: The International ST2 Consensus Panel. *Am. J. Cardiol.* 2015;115:26B–31B. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.037.
107. Yancy C.W., Mariell Jessup C., Chair Biykem Bozkurt V., Butler J., Casey D.E., Jr., Colvin M.M., Drazner M.H., Filippatos G.S., Fonarow G.C., Givertz M.M., et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation.* 2017;136:137–161.
108. Aimo A., Vergaro G., Ripoli A., Bayes-Genis A., Pascual Figal D.A., de Boer R.A., Lassus J., Mebazaa A., Gayat E., Breidhardt T., et al. Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart.

109. O'Meara E., Prescott M.F., Claggett B., Rouleau J.L., Chiang L.-M., Solomon S.D., Packer M., McMurray J.J.V., Zile M.R. Independent Prognostic Value of Serum Soluble ST2 Measurements in Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) *Circ. Heart Fail.* 2018;11:e004446.
110. Jankowich M, Choudhary G. Endothelin-1 levels and cardiovascular events. *Trends in Cardiovascular Medicine.* 2020;30(1):1-8.
111. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, et al. Endothelin. *Pharmacol Rev.* 2016;68:357–418.
112. Zhang C, Xie S, Qiao X, An Y, Zhang Y, Li L et al. Plasma endothelin-1-related peptides as the prognostic biomarkers for heart failure. *Medicine.* 2017;96(50):e9342.
113. Perez AL, Grodin JL, Wu Y, et al. Increased mortality with elevated plasma endothelin-1 in acute heart failure: an ascend-hf biomarker substudy. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:290–297.
114. Khan SQ, Dhillon O, Struck J, et al. C-terminal pro-endothelin-1 offers additional prognostic information in patients after acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial infarction Peptide (LAMP) study. *Am Heart J.* 2007;154:736–742.
115. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Evaluation of multiple biomarkers of cardiovascular stress for risk prediction and guiding medical therapy in patients with stable coronary disease. *Circulation.* 2012;125:233–240.
116. Rupert CE, Coulombe K.L. The Roles of Neuregulin-1 in Cardiac Development, Homeostasis, and Disease. *Biomarker Insights.* 2015;10:1–9.
117. Hedhli N, Huang Q, Kalinowski A, Palmeri M, Hu X, Russell RR, et al. Endothelium-derived neuregulin protects the heart against ischemic injury. *Circulation.* 2011;123:2254–2262.
118. Kuramochi Y, Cote GM, Guo X, et al. Cardiac endothelial cells regulate reactive oxygen species-induced cardiomyocyte apoptosis through neuregulin-1beta/erbB4 signaling. *J Biol Chem.* 2004;279:51141–51147.
119. Geissler A, Ryzhov S, Sawyer D. Neuregulins: protective and reparative growth factors in multiple forms of cardiovascular disease. *Clinical Science.* 2020;134:2623–2643.
120. Geissler A, Ryzhov S, Sawyer D. Neuregulins: protective and reparative growth factors in multiple forms of cardiovascular disease. *Clinical Science.* 2020;134:2623–2643.

121. Kirabo A, Ryzhov S, Gupte M, Sengsayadeth S, Gumina RJ, Sawyer DB, Galindo CL. Neuregulin-1 β induces proliferation, survival and paracrine signaling in normal human cardiac ventricular fibroblasts. *J Mol Cell Cardiol.* 2017;105:59-69.
122. Lemmens K, Doggen K, De Keulenaer GW. Role of neuregulin-1/erbB signaling in cardiovascular physiology and disease: implications for therapy of heart failure. *Circulation.* 2007;116:954–960.
123. Geisberg CA, Wang G, Safa RN, et al. Circulating neuregulin-1beta levels vary according to the angiographic severity of coronary artery disease and ischemia. *Coron Artery Dis.* 2011;22:577–582.
124. Haller P, Gonçalves I, Acar E, Jäger B, Pilz PM, Wojta J, Huber K, Kiss A, Podesser BK. Relationship between plasma Neuregulin-1 and cardiac function in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2022;23(2):063.
125. Haller P, Gonçalves I, Acar E, Jäger B, Pilz P, Wojta J. Relationship between plasma Neuregulin-1 and cardiac function in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Reviews in Cardiovascular Medicine.* 2022;23(2):063.
126. Jabbour A, Hayward CS, Keogh AM, Kotlyar E, McCrohon JA, England JF, et al. Parenteral administration of recombinant human neuregulin-1 to patients with stable chronic heart failure produces favourable acute and chronic haemodynamic responses. *European Journal of Heart Failure.* 2011; 13: 83–92.
127. Paul M Haller, Inês F Gonçalves, Eylem Acar, Bernhard Jäger, Patrick M Pilz, Johann Wojta, Kurt Huber, Attila Kiss, Bruno K Podesser. Relationship between plasma Neuregulin-1 and cardiac function in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2022, 23(2), 063.
128. Yu X, Xu J, Song M, Zhang L, Li Y, Han L et al. Associations of Circulating microRNA-221 and 222 With the Severity of Coronary Artery Lesions in Acute Coronary Syndrome Patients. *Angiology.* 2021;:000331972110342.
129. Zeng Z, Zhu Q, Zhao Z, Zu X, Liu J. Magic and mystery of microRNA-32. *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* 2021;25(18):8588-8601.
130. Yu X, Xu J, Song M, Zhang L, Li Y, Han L et al. Associations of Circulating microRNA-221 and 222 With the Severity of Coronary Artery Lesions in Acute Coronary Syndrome Patients. *Angiology.* 2021;:000331972110342.

- 131.Leti F, DiStefano J. miRNA Quantification Method Using Quantitative Polymerase Chain Reaction in Conjunction with C q Method. *Methods in Molecular Biology*. 2018;257-265.
- 132.Zeng Z, Zhu Q, Zhao Z, Zu X, Liu J. Magic and mystery of microRNA-32. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2021;25(18):8588-8601.
- 133.Yu X, Xu J, Song M, Zhang L, Li Y, Han L et al. Associations of Circulating microRNA-221 and 222 With the Severity of Coronary Artery Lesions in Acute Coronary Syndrome Patients. *Angiology*. 2021;000331972110342.
- 134.Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, et al. Circulating microrna: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J*. 2010;31:659–666.
- 135.Yu X, Xu J, Song M, Zhang L, Li Y, Han L et al. Associations of Circulating microRNA-221 and 222 With the Severity of Coronary Artery Lesions in Acute Coronary Syndrome Patients. *Angiology*. 2021;000331972110342.
- 136.Aydin S, Ugur K, Aydin S, Sahin I, Yardim M. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. 2019;15:1–10.
- 137.Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, Coats AJS, Metra M, Mebazaa A, Ruschitzka F, Lainscak M, Filippatos G, Seferovic PM, Meijers WC, Bayes-Genis A, Mueller T, Richards M, Januzzi JL Jr; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019 Jun;21(6):715-731.
- 138.Omics Sciences: Genomics, Proteomics, and Metabolomics. ISAAA.org [Internetas]. Isaaa.org. 2022.