

ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ КАРДИОГЕННОГО ШОКА

Чаулин А.М.^{1,2}, Ваньков В.А.¹, Сергеев А.К.¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;

²ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара

Кардиогенный шок (КШ) является одним из наиболее тяжелых и опасных осложнений острых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). КШ характеризуется резко сниженным сердечным выбросом, обусловленным дисфункцией левого, правого или обоих желудочков сердца. С учетом высокого распространения и летальности (около 50%) данного осложнения существует насущная необходимость раннего выявления больных и выбора оптимальной тактики лечения. Для оптимизации и персонализации терапии пациентов с КШ необходимо провести стратификацию риска в целях выявления пациентов с высоким и низким риском неблагоприятных исходов. Цель данной статьи – рассмотреть текущие и новые перспективные лабораторные биомаркеры КШ. Для достижения поставленной цели проведен анализ современной литературы по базам данных PubMed/Medline, Web of Science, Embase и Scopus преимущественно за последние 10 лет. Классические сердечные биомаркеры (сердечные тропонины, натрийуретические пептиды, растворимый ST2) могут использоваться в качестве прогностических биомаркеров КШ, однако их ценность ограничена. К числу новых перспективных прогностических биомаркеров КШ относятся дипептидилпептидаза-3, адреномедуллин, ангиопоэтин-2 и комбинация 4 белков КШ (печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты, бета-2-микроглобулин, фруктозо-бисфосфат альдозазу В и Серпин G1).

Ключевые слова: лабораторная диагностика, кардиогенный шок, биомаркеры, прогноз.

LABORATORY BIOMARKERS OF CARDIOGENIC SHOCK

Chaulin A.M.^{1,2}, Vankov V.A.¹, Sergeev A.K.¹

¹FGBOU HE «Samara state medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;

²GBUZ «Samara regional clinical cardiology dispensary», Samara

Cardiogenic shock (CS) is one of the most severe and dangerous complications of acute cardiovascular diseases (CVD). CS is characterized by a sharply reduced cardiac output due to dysfunction of the left, right or both ventricles of the heart. Taking into account the high prevalence and mortality (about 50%) of this complication, there is an urgent need for early detection and selection of optimal treatment tactics. To optimize and personalize the therapy of patients with CS, it is necessary to conduct risk stratification to identify patients with high and low risk of adverse outcomes. The purpose of this article is to consider current and new promising laboratory biomarkers of CS. To achieve this goal, the analysis of modern literature on PubMed/Medline, Web of Science, Embase, and Scopus databases has been carried out mainly over the past 10 years. Conclusion. Classical cardiac biomarkers (cardiac troponins, natriuretic peptides, soluble ST2) can be used as prognostic biomarkers of CS, however, their value is limited. New promising prognostic biomarkers of CS include dipeptidyl peptidase-3, adrenomedulline, angiopoietin-2 and a combination of 4 CS proteins (the hepatic form of fatty acid binding protein, beta-2-microglobulin, fructose-bisphosphate aldolase B and Serpin G1).

Keywords: Laboratory diagnostics, cardiogenic shock, biomarkers, prognosis.

Начиная с постановки правильного диагноза и выбора оптимальной терапии и заканчивая мониторингом прогрессирования заболевания, проблемы и затраты, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), продолжают расти. Тем не менее, пациенты с инфарктом миокарда (ИМ), сердечной недостаточностью (СН) и другими сердечными заболеваниями получили большую пользу от внедрения специфических и неспецифических биомаркеров, которые помогают стратифицировать риск и индивидуализировать терапию [1–

3]. Однако при некоторых осложнениях, включая кардиогенный шок, в этом отношении наблюдается меньший прогресс.

Кардиогенный шок (КШ) – это состояние низкого сердечного выброса, вызванное дисфункцией левого, правого или обоих желудочков, приводящее к опасному для жизни состоянию критической гипоперфузии конечных органов. Чаще всего это вызвано острым ИМ с дисфункцией левого желудочка, но другие причины включают молниеносный миокардит и острую декомпенсацию СН [4, 5]. Частота КШ значительно возросла за последнее десятилетие – с 6,5% в 2003 г. до 10,1% в 2010 г. случаев КШ, вызванных ИМ [6]. За тот же период госпитальная смертность снизилась с 62% до 48%, вероятно, благодаря значительным достижениям в области реваскуляризации и поддерживающей терапии, таким как использование механической поддержки кровообращения. Тем не менее, смертность остается неприемлемо высокой, несмотря на последние достижения в лечении заболеваний: около 50% пациентов умирают в течение 90 дней после ИМ. Кроме того, отсутствуют надежные прогностические биомаркеры, из-за чего клиницисты в настоящее время не могут достоверно оценить, какие пациенты выживут. Это препятствует оптимизации терапии, клиническому прогрессу и разработке клинических исследований.

С молекулярной точки зрения КШ – это не просто внезапное снижение сократительной функции сердца. Это также синдром полиорганной дисфункции, часто осложняемый системной воспалительной реакцией с тяжелыми клеточными и метаболическими нарушениями [4]. Такая полиорганная недостаточность является источником бесчисленных циркулирующих молекул, которые могут иметь большое значение в патогенезе КШ. Действительно, современные достижения в области «омикс-технологий» обеспечивают более целостную молекулярную характеристику различных клинических проявлений заболевания, включая системное воспаление, КШ и ряд других патологий [7, 8].

Цель данной статьи – рассмотреть текущие и новые перспективные лабораторные биомаркеры КШ. Для достижения поставленной задачи проведен анализ современной литературы по базам данных PubMed/Medline, Web of Science, Embase и Scopus преимущественно за последние 10 лет. В процессе анализа литературы были проанализированы 152 литературных источника.

Сердечные тропонины

Сердечные тропонины (сTns) представляют собой белковые комплексы, обнаруженные в сердечной мышце, которые модулируют ее сокращение и расслабление. Уровни циркулирующих сTns могут быть использованы для оценки повреждения клеток миокарда и могут быть измерены в течение первых часов после начала ИМ [9–11]. сTns тесно связаны с плохим прогнозом у пациентов с острыми коронарными синдромами (ОКС) и могут быть

использованы для выявления пациентов, которым следует провести раннее инвазивное лечение при некоторых условиях [9, 12, 13]. Чем выше уровень сTns и чем дольше он остается повышенным, тем больше площадь повреждения миокарда и тем больше его тяжесть. Высокочувствительные анализы для тропонина I и T (hs-TnI и hs-TnT соответственно) облегчают раннюю стратификацию риска пациентов с подозрением на ОКС и СН [14]. Кроме того, по сравнению с традиционными анализами, они могут обнаруживать очень низкие концентрации тропонинов в плазме, тем самым играя определенную роль в стратификации риска даже у тех людей, у которых пока нет явных признаков ССЗ [15]. Так, в недавнем исследовании сообщалось о сильной связи уровней hs-TnI в плазме с увеличением заболеваемости и смертности от ССЗ в когорте пациентов ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) [16]. В этой работе Jia et al. изучили в общей сложности 8121 человека в возрасте 54–74 лет без клинических признаков ССЗ, со средним периодом наблюдения 15 лет. Здесь повышенный hs-TnI ($\geq 3,8$ нг/л) был связан с более высокой частотой ишемической болезни сердца, ишемического инсульта, атеросклеротических ССЗ, госпитализаций, связанных с СН, и общей смертностью. Причем эти результаты были скорректированы по сравнению с низкими уровнями hs-TnI ($\leq 1,3$ нг/л) и не зависели от обычных факторов риска [16].

Другое исследование, проведенное на группе из 712 пациентов, перенесших замену сердечного клапана, показало, что послеоперационные показатели hs-TnT были полезны для прогнозирования послеоперационного КШ, требующего механической поддержки кровообращения [17]. Концентрация сTnI связана с исходом при ряде сердечных заболеваний, особенно у пациентов с СН и острым ИМ, осложненными КШ [18].

В дополнение к этому Jolly et al. провели исследование, в котором изучалось, коррелирует ли степень повышения сTns со смертностью, а также анализировались внутрибольничные осложнения ССЗ, включая КШ. Они обнаружили, что при каждом 10-кратном увеличении уровней сTns значительно повышался риск остановки сердца, развития устойчивой желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков и КШ [19]. Некоторые исследования также предлагают использовать сTns для оценки системных последствий КШ, а также его причин и сопутствующих заболеваний [20].

Натрийуретический пептид В-типа и про-натрийуретический N-концевой пептид В-типа

Впервые описанный в 1988 г. натрийуретический пептид В-типа (BNP) относится к семейству натрийуретических пептидов, которое также включает предсердный натрийуретический пептид (ANP), натрийуретический пептид С-типа (CNP) и натрийуретический пептид D-типа (DNP) [21, 22]. В основном BNP секретируется в желудочках сердца в ответ на увеличение объема и перегрузку давлением, и было обнаружено,

что он активируется у пациентов с дисфункцией левого желудочка, что обуславливает его использование в качестве важного биомаркера при лечении СН. BNP синтезируется как прогормон (proBNP), который расщепляется с образованием 32-аминокислотной карбокси-концевой биологически активной части (активный BNP), которая вызывает натрийурез, диурез, расширение сосудов и расслабление гладкой мускулатуры, и 76-аминокислотного аминоконцевого фрагмента [про-натрийуретического N-концевого пептида В-типа (NT-proBNP)] [23].

Как BNP, так и NT-proBNP играют важную роль в диагностике и лечении пациентов с СН [24]. Однако у пациентов, перенесших КШ, взаимосвязь и значимость этих маркеров со статусом заболевания неоднозначны. Больные, перенесшие чрескожное коронарное вмешательство по поводу острого ИМ с КШ, которым была проведена внутриаортальная баллонная помпа, имели значительно более низкие уровни BNP [25]. У пациентов с КШ повышенные уровни BNP или NT-proBNP могут быть связаны с дисфункцией как левого, так и правого желудочка [26, 27], а низкие значения NT-proBNP (<1200 пг/мл) неизменно демонстрируют отрицательное прогностическое значение для КШ [28]. Однако уровни NT-proBNP могут различаться между выжившими и не выжившими (4590±1230 против 14370±4886 пг/мл, $p < 0,05$), вопреки отсутствию существенной разницы в уровнях BNP [29]. В некоторых исследованиях повышенные концентрации NT-proBNP не показали существенной связи с продолжительностью шока, динамической оценкой органной недостаточности (шкала SOFA) или инвазивными гемодинамическими параметрами, что указывает на независимость от работы желудочков. Кроме того, ни абсолютные значения NT-proBNP, ни его кинетика у пациентов с КШ с потенциально обратимыми причинами и механической поддержкой кровообращения не предсказывали неблагоприятные исходы [30]. Однако уровни NT-proBNP и интерлейкина (IL)-6 играют взаимодополняющую роль в прогнозировании исхода. Пациенты с IL-6 более 195 пг/мл и NT-proBNP выше медианного значения имели самую высокую 30-дневную смертность (93,7%), тогда как пациенты с более низкими уровнями IL-6 вместе с более низкими уровнями NT-proBNP имели значительно лучшую выживаемость (смертность 26,3%) [31].

ST2

Белок, кодируемый геном ST2, приводит к образованию мембранного рецептора семейства рецепторов IL-1 и усеченного растворимого рецептора (также называемого интерлейкин-1 рецептор подобный белок 1 (IL1RL1)), который может быть обнаружен в сыворотке крови. В частности, растворимый ST2 (sST2) является рецептором-приманкой для IL33, который участвует в развитии фиброза и гипертрофии миокарда [32, 33]. sST2 имеет высокое прогностическое значение у пациентов с СН, и он включен в рекомендации

Американской кардиологической ассоциации и Американской коллегии кардиологов (АНА/АСС) по ведению пациентов с СН [34]. Современные высокочувствительные иммуноанализы для sST2 существенно не зависят от индекса массы тела или почечной недостаточности, что является двумя основными недостатками анализов для BNP и NT-proBNP [35]. Примерно у 90% пациентов с СН обнаруживаются повышенные концентрации sST2. Чем выше уровни sST2, тем выше наблюдаемая смертность. Пороговые уровни sST2 различаются между СН и КШ, составляя 35 нг/мл и 500 нг/мл соответственно. Относительно высокие уровни sST2 у пациентов с КШ, по-видимому, отражают воспалительную и фиброзную природу этого процесса, указывая на потенциально полезную прогностическую роль sST2 при КШ. Однако сам по себе sST2 не может быть хорошим диагностическим маркером острой СН или КШ, так как он может быть повышен при сепсисе, раке и фиброзе другой этиологии. Parenica et al. обнаружили, что уровни sST2 при септическом шоке повышаются гораздо сильнее, чем при КШ [36]. Следовательно, в новых исследованиях оценивались комбинации sST2 с современными сердечными биомаркерами, особенно NT-proBNP. Tolppanen et al. провели серию субанализов исследования CardShock, в которое были включены пациенты с КШ, вызванным ОКС. Авторы обнаружили, что комбинация sST2 и NT-proBNP показала хорошую дискриминацию в отношении 30-дневной и 90-дневной смертности (AUC=0,77 через 12 ч и AUC=0,84 через 24 ч после начала кардиогенного шока). Добавление sST2 и NT-proBNP к шкале оценке риска CardShock улучшило C-статистику и повысило ценность шкалы CardShock, правильно переклассифицировав 11% пациентов [37, 38]. Тем не менее, добавление только sST2 или NT-proBNP к оценке риска CardShock не привело к статистически значимой разнице, и, хотя комбинация повышенного sST2 и NT-proBNP лучше всего предсказывала смертность в течение 1 года, уровни NT-proBNP не смогли предсказать смертность у лиц с низким уровнем sST2. Более того, хотя уровни sST2, по-видимому, связаны с NTproBNP, они не обеспечивали независимой прогностической ценности через 90 дней относительно риска смертности от КШ.

Новые биомаркеры кардиогенного шока

Недавние усилия по исследованию биомаркеров, специфичных для КШ, с целью улучшения прогноза, стратификации и реклассификации пациентов с КШ путем определения уникальных характеристик этого состояния, привели к появлению некоторых очень интересных новичков.

Дипептидилпептидаза 3

Дипептидилпептидаза 3 (DPP3) представляет собой цитозольную протеазу, участвующую в деградации ангиотензина II и энкефалинов. Сообщается, что она влияет на сокращение сердца и гемодинамику почек в доклинической модели острой СН [39–41]. Более

того, было обнаружено, что циркулирующие концентрации DPP3 повышены как при септическом шоке, так и при КШ [42, 43]. Deniau et al. стремились оценить связь циркулирующего DPP3 и смертности у 174 пациентов с КШ из когорты CardShock. Они обнаружили, что высокие уровни DPP3 в плазме были связаны с повышенным риском краткосрочной смертности (отношение рисков: 1,4 (1,1–1,8)) и тяжелой дисфункцией органов [42]. Пациенты с уровнями DPP3 выше медианы (33,4 нг/мл) имели более высокие уровни лактата, креатинина, калия, hs-TnT и более низкую расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) и фракцию выброса левого желудочка.

Кроме того, снижение DPP3 в течение 24 ч после поступления было связано с благоприятным исходом. В аналогичном исследовании той же группы Takagi et al. [43] изучали связь между DPP3 и ухудшением гемодинамики, особенно рефрактерным шоком. Пациенты с рефрактерным КШ имели более высокие уровни DPP3, чем пациенты с нерепрактерным КШ, при включении, через 24 ч и до 48 ч ($p=0,027$). Кроме того, уровни DPP3 были полезны для различения пациентов с КШ, у которых развился рефрактерный шок, и пациентов с нерепрактерным шоком. Кроме того, пациенты с высоким уровнем DPP3 (59,1 нг/мл) имели более высокую степень тяжести КШ, более низкий сердечный индекс и pСКФ. А у пациентов со снижающимся уровнем DPP3 наблюдалось связанное с этим снижение частоты возникновения рефрактерного шока и смерти.

Адреномедуллин

Адреномедуллин (ADM) – сосудорасширяющий пептидный гормон, впервые выделенный в 1993 г. [44]. В небольшом моноцентрическом исследовании сообщалось, что он имеет прогностическую ценность при КШ [45]. Tolppanen et al. [46] провели субанализ когорты Cardshock и измерили последовательные уровни биоактивного ADM в плазме у 178 пациентов в течение первых 10 дней после обнаружения КШ. Было обнаружено, что ADM увеличивает прогностическую ценность с 48 ч ($AUC=0,71$ через 48 ч и $AUC=0,80$ через 5–10 дней). Серийные измерения ADM также оказались независимыми и обеспечили дополнительную ценность для оценки риска шкалы Cardshock. Высокие уровни АДМ ($>55,7$ пг/мл) коррелировали с увеличением 90-дневной смертности через 48 ч (49,1% против 22,6%, $p=0,001$), снижением сердечного индекса, среднего артериального давления, центрального венозного давления и систолического давления в легочной артерии. Однако следует отметить важное ограничение этого исследования: непоследовательное получение образцов плазмы у всех пациентов и во все моменты времени.

Ангиопэтин-2

Ангиопэтин-2 (ANG-2) – проангиогенный и провоспалительный фактор, участвующий в поддержании целостности сосудов. Он был описан несколько лет назад в

качестве предполагаемого независимого предиктора смертности в небольшом исследовании у пациентов с КШ [47]. Pöss et al. [48] исследовали потенциал ANG-2 в качестве прогностического биомаркера в субисследовании IABP-SHOCK II, в которое вошли 189 рандомизированных пациентов с серийным забором крови, выполненным через 24, 48 и 72 ч. Уровни ANG-2 выше медианы через 24 ч были связаны с 30-дневной (отношение рисков: 1,98, 95%-ный ДИ 1,26–3,10, $p=0,002$) и 1-летней (отношение рисков: 2,21, 95%-ный ДИ 1,49–3,27, $p<0,001$) смертностью. У пациентов с неблагоприятным прогнозом уровни ANG-2 были повышены и через 48 ч, и через 72 ч. Многомерный анализ подтвердил, что концентрации ANG-2 были независимыми предикторами смертности в течение 30 дней (отношение рисков: 4,82, 95%-ный ДИ 1,52–15,23, $p=0,007$) и в течение 1 года (отношение рисков: 2,01, 95%-ный ДИ 1,24–3,24, $p=0,005$). Исходный уровень ANG-2, развитие острого повреждения почек, нарушение реперфузии и кровотечение были предикторами повышения уровня ANG-2 через 72 ч.

Комбинация 4 белков кардиогенного шока (Cardiogenic Shock 4 Protein, CS4P)

Недавно Rueda et al. [49] провели масс-спектрометрический анализ Барселонской когорты пациентов с КШ ($n=48$). Они идентифицировали 2654 белка, 51 из которых был использован для дальнейшего скрининга после относительной количественной оценки между выжившими и не выжившими пациентами. Эти результаты были сопоставлены с данными исследования CardShock и IABP-SHOCK II. Авторы получили комбинацию из четырех циркулирующих белков, обладающих прогностической способностью различать пациентов с низким и высоким 90-дневным риском смертности. Комбинация 4 белков кардиогенного шока (CS4P) включает: печеночную форму белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP), бета-2-микроглобулин (B2M), фруктозо-бисфосфат альдозазу В (ALDOB) и Серпин G1 (IC1). Эти белки не являются специфичными для сердца, но отражают мультиорганную дисфункцию, а также системное воспаление и активацию иммунитета [50].

В исследовании Rueda и соавт. [49] модель CS4P улучшила реклассификацию пациентов с КШ и имела более высокие показатели прогностической ценности по сравнению со шкалами CardShock и IABP-SHOCK II. Авторы также исследовали добавление нескольких клинических и общепринятых биомаркеров при КШ, но ни один из ранее описанных биомаркеров, включенных в их анализ, не добавил значительной прогностической ценности модели CS4P [49]. Мало что известно о влиянии физиологических факторов и патологических состояний на изменчивость высвобождения и кинетику идентифицированных белков. Необходимы дополнительные крупные проспективные клинические исследования для валидации полученных результатов и изучения интерферирующих факторов.

Заключение

Таким образом, классические сердечные биомаркеры (сердечные тропонины, натрийуретические пептиды, растворимый ST2) могут использоваться в качестве прогностических биомаркеров КШ, однако их ценность ограничена. В связи с этим существует необходимость поиска новых прогностических лабораторных биомаркеров КШ. Благодаря достижениям протеомных и молекулярных методов исследования появляются новые биомаркеры-кандидаты, которые позволяют улучшить стратификацию риска пациентов, страдающих КШ. Так, к числу новых перспективных прогностических биомаркеров КШ относятся дипептидилпептидаза-3, адреномедуллин, ангиопоэтин-2 и комбинация 4 белков КШ (печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты, бета-2-микроглобулин, фруктозо-бисфосфат альдолазу В и Серпин G1).

Список литературы

1. Abraham W.T., Bensimhon D., Pinney S.P., Feitell S.C., Peacock W.F., Amir O., Burkhoff D. Patient monitoring across the spectrum of heart failure disease management 10 years after the CHAMPION trial. *European journal of heart failure*. 2021. vol. 8(5). P. 3472-3482.
2. Chaulin A. Cardiac Troponins: Contemporary Biological Data and New Methods of Determination. *Vascular Health and Risk Management*. 2021. vol. 17. P. 299-316.
3. Ahmad T., Fiuzat M., Pencina M.J., Geller N.L., Zannad F., Cleland J.G., Snider J.V. Charting a roadmap for heart failure biomarker studies. *Journal of the American College of Cardiology: Heart Failure*. 2014. vol. 2(5). P. 477-488.
4. van Diepen S., Katz J.N., Albert N.M., Henry T.D., Jacobs A.K., Kapur N.K., Kilic A., Menon V. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Mission: Lifeline. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017. vol. 136(16). P. e232-e268.
5. Chaulin AM. Cardiac Troponins Metabolism: From Biochemical Mechanisms to Clinical Practice (Literature Review). *International Journal of Molecular Science*. 2021. vol. 22(20). P. 10928.
6. Mandawat A., Rao S.V. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiogenic Shock. *Circulation. Cardiovascular interventions*. 2017. vol. 10(5). P. e004337.
7. Iborra-Egea O., Rueda F., García-García C., Borràs E., Sabidó E., Bayes-Genis A. Molecular signature of cardiogenic shock. *European Heart Journal*. 2020. vol. 41(39). P. 3839-3848.
8. Chaulin A.M. Main analytical characteristics of laboratory methods for the determination of cardiac troponins: a review from the historical and modern points of view. *Orvosi Hetilap*. 2022. vol. 163(1). P. 12-20.

9. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Global Heart*. 2018. vol. 13(4). P. 305-338.
10. Chaulin A.M. Elevation Mechanisms and Diagnostic Consideration of Cardiac Troponins under Conditions Not Associated with Myocardial Infarction. Part 1. *Life (Basel)*. 2021. vol. 11(9). P. 914.
11. Chaulin A.M. Elevation Mechanisms and Diagnostic Consideration of Cardiac Troponins under Conditions Not Associated with Myocardial Infarction. Part 2. *Life (Basel)*. 2021 vol. 11(11). P. 1175.
12. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G., Casey D.E. Jr, Ganiats T.G., Holmes D.R. Jr, Jaffe A.S. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014. vol. 130(25). P. 2354-2394.
13. Bhatt D.L., Roe M.T., Peterson E.D., Li Y., Chen A.Y., Harrington R.A., Gibler W.B., Ohman E.M. CRUSADE Investigators. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Journal of the American Medical Association*. 2004. vol. 292(17). P. 2096-2104.
14. de Antonio M., Lupón J., Galán A., Vila J., Zamora E., Urrutia A., Díez C., Coll R., Altimir S., Bayes-Genis A. Head-to-head comparison of high-sensitivity troponin T and sensitive-contemporary troponin I regarding heart failure risk stratification. *Clinica Chimica Acta*. 2013. vol. 426. P. 18-24.
15. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Сердечные тропонины при артериальной гипертензии: механизмы повышения и диагностическая ценность // *Артериальная гипертензия*. 2021. Т. 27. №4. С. 390-401.
16. Jia X., Sun W., Hoogeveen R.C., Nambi V., Matsushita K., Folsom A.R., Heiss G., Couper D.J., Solomon S.D., Boerwinkle E., Shah A., Selvin E., de Lemos J.A., Ballantyne C.M. High-Sensitivity Troponin I and Incident Coronary Events, Stroke, Heart Failure Hospitalization, and Mortality in the ARIC Study. *Circulation*. 2019. vol. 139(23). P. 2642-2653.
17. Duchnowski P., Hryniewiecki T., Kuśmierczyk M., Szymański P. High-Sensitivity Troponin T Predicts Postoperative Cardiogenic Shock Requiring Mechanical Circulatory Support in Patients With Valve Disease. *Shock*. 2020. vol. 53(2). P. 175-178.
18. Kociol R.D., Pang P.S., Gheorghiade M., Fonarow G.C., O'Connor C.M., Felker G.M. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *Journal of American College of Cardiology*. 2010. vol. 56(14). P. 1071-1078.

19. Jolly S.S., Shenkman H., Brieger D., Fox K.A., Quill A., Goodman S.G. GRACE Investigators. Quantitative troponin and death, cardiogenic shock, cardiac arrest and new heart failure in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (NSTE ACS): insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2011. vol. 97(3). P. 197-202.
20. De Backer D., Biston P., Devriendt J., Madl C., Chochrad D., Aldecoa C., Brasseur A., Defrance P., Gottignies P., Vincent J.L. SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *The New England journal of medicine*. 2010. vol. 362(9). P. 779-89.
21. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью // *Российский кардиологический журнал*. 2020. vol. 25. P. 4140.
22. Чаулин А.М., Свечков Н.А., Григорьева Ю.В. Лабораторные биомаркеры дисфункции правого желудочка // *Современные проблемы науки и образования*. 2021. № 1. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30462> (дата обращения: 20.01.2022).
23. Januzzi J.L., Bayes-Genis A. Evolution of amino-terminal pro-B type natriuretic peptide testing in heart failure. *Drug news and perspectives*. 2009. vol. 22(5). P. 267-273.
24. Mueller C., McDonald K., de Boer R.A., Maisel A., Cleland J.G.F., Kozhuharov N., Coats A.J.S., Metra M., Richards M., Januzzi J.L. 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. *European Journal of Heart Failure*. 2019. vol. 21(6). P. 715-731.
25. Prondzinsky R., Lemm H., Swyter M., Wegener N., Unverzagt S., Carter J.M., Russ M., Schlitt A., Buerke M. Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome. *Critical Care of Medicine*. 2010. vol. 38(1). P. 152-160.
26. Bal L., Thierry S., Brocas E., Van de Louw A., Pottecher J., Hours S., Moreau M.H., Perrin Gachadoat D., Tenaillon A. B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-proBNP for heart failure diagnosis in shock or acute respiratory distress. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2006. vol. 50(3). P. 340-347.
27. Pruszczyk P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction. *Journal of cardiac Failure*. 2005. vol. 11(5). P. S65-69.

28. Januzzi J.L., Morss A., Tung R., Pino R., Fifer M.A., Thompson B.T., Lee-Lewandrowski E. Natriuretic peptide testing for the evaluation of critically ill patients with shock in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Critical Care*. 2006. vol. 10(1). P. R37.
29. Lemm H., Prondzinsky R., Geppert A., Russ M., Huber K., Werdan K., Buerke M. BNP and NT-proBNP in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the IABP Shock trial. *Critical Care*. 2010. vol. 14(Suppl 1). P146.
30. Luyt C.E., Landivier A., Leprince P., Bernard M. Pavie A., Chastre J., Combes A. Usefulness of cardiac biomarkers to predict cardiac recovery in patients on extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiogenic shock. *Journal of Critical Care*. 2012. vol. 27(5). P. 524.e7-14.
31. Jarai R., Fellner B., Haoula D., Jordanova N., Heinz G., Geppert A. Early assessment of outcome in cardiogenic shock: relevance of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and interleukin-6 levels. *Critical Care of Medicine*. 2009. vol. 37(6). P. 1837-1844.
32. Daniels L.B., Bayes-Genis A. Using ST2 in cardiovascular patients: a review. *Future Cardiology*. 2014. vol. 10(4). P. 525-539.
33. Bayés-Genís A., Núñez J., Lupón J. Soluble ST2 for Prognosis and Monitoring in Heart Failure: The New Gold Standard? *Journal of American College of Cardiology*. 2017. vol. 70(19). P. 2389-2392.
34. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr, Colvin M.M., Drazner M.H., Filippatos G.S., Peterson P.N., Stevenson L.W., Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of American College of Cardiology*. 2017. vol. 70(6). P. 776-803.
35. Bayes-Genis A., Zamora E., de Antonio M., Galán A., Vila J., Urrutia A., Díez C., Coll R., Altimir S, Lupón J. Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure. *Journal of cardiac Failure*. 2013. vol. 19(11). P. 768-775.
36. Parenica J., Malaska J., Jarkovsky J., Lipkova J., Dastych M., Helanova K., Litzman J., Tomandl J., Goldbergova M.P. Soluble ST2 levels in patients with cardiogenic and septic shock are not predictors of mortality. *Experimental and clinical cardiology*. 2012. vol. 17(4). P. 205-209.
37. Tolppanen H., Rivas-Lasarte M., Lassus J., Sadoune M., Gayat E., Pulkki K., Arrigo M., Krastinova E., Sionis A., Parissis J., Spinar J., Januzzi J., Harjola V.P., Mebazaa A. CardShock Investigators. Combined Measurement of Soluble ST2 and Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Provides Early Assessment of Severity in Cardiogenic Shock Complicating Acute Coronary Syndrome. *Critical Care of Medicine*. 2017. vol. 45(7). P. e666-e673.

38. Tolppanen H., Lasarte M.R., Lassus J. Combined NT-proBNP and ST2 measurement has powerful prognostic value in cardiogenic shock caused by acute coronary syndrome. *Journal of American College of Cardiology*. 2016. vol. 67. P. 492.
39. Ocaranza M.P., Jalil J.E. On Endogenous Angiotensin II Antagonism in Hypertension: The Role of Dipeptidyl Peptidase III. *Hypertension*. 2016. vol. 68(3). P. 552-554.
40. Prajapati S.C., Chauhan S.S. Dipeptidyl peptidase III: a multifaceted oligopeptide N-end cutter. *Federation of European Biochemical Societies journal*. 2011. vol. 278(18). P. 3256-3276.
41. Rehfeld L., Funk E., Jha S., Macheroux P., Melander O., Bergmann A. Novel Methods for the Quantification of Dipeptidyl Peptidase 3 (DPP3) Concentration and Activity in Human Blood Samples. *The journal of applied laboratory medicine*. 2019. vol. 3(6). P. 943-953.
42. Deniau B., Rehfeld L., Santos K., Dienelt A., Azibani F., Sadoune M., Kounde P.R., Samuel J.L., Tolppanen H., Lassus J., Hartmann O., Mebazaa A., Blet A. Circulating dipeptidyl peptidase 3 is a myocardial depressant factor: dipeptidyl peptidase 3 inhibition rapidly and sustainably improves haemodynamics. *European Journal of Heart Failure*. 2020. vol. 22(2). P. 290-299.
43. Takagi K., Blet A., Levy B., Deniau B., Azibani F., Gayat E., Mebazaa A., Kimmoun A. Circulating dipeptidyl peptidase 3 and alteration in haemodynamics in cardiogenic shock: results from the OptimaCC trial. *European Journal of Heart Failure*. 2020. vol. 22(2). P. 279-286.
44. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1 // *Клиническая практика*. 2020. Т.11. №3. С. 75–84.
45. Katayama T., Nakashima H., Takagi C., Honda Y., Suzuki S., Yano K. Predictors of mortality in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Circulation Journal*. 2005. vol. 69(1). P. 83-88.
46. Tolppanen H., Rivas-Lasarte M., Lassus J., Sans-Roselló J., Hartmann O., Lindholm M., Arrigo M., Tarvasmäki T., Köber L., Silva-Cardoso J., Carubelli V., Sionis A., Harjola V.P., Mebazaa A. Adrenomedullin: a marker of impaired hemodynamics, organ dysfunction, and poor prognosis in cardiogenic shock. *Annals of intensive care*. 2017. vol. 7(1). P. 6.
47. Link A., Pöss J., Rbahr R., Barth C., Feth L. Circulating angiotensin and cardiovascular mortality in cardiogenic shock. *European Heart Journal*. 2013. vol. 34(22). P. 1651-1662.
48. Pöss J., Fuernau G., Denks D., Desch S., Adams V., Böhm M., Thiele H. Angiotensin-2 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock--a biomarker substudy of the IABP-SHOCK II-Trial. *European Journal of Heart Failure*. 2015. vol. 17(11). P. 1152-1160.
49. Rueda F., Borràs E., García-García C., Iborra-Egea O., Revuelta-López E., Harjola V.P., Cediél G., Lassus J., Tarvasmäki T., Mebazaa A., Sabidó E., Bayés-Genís A. Protein-based cardiogenic shock patient classifier. *European Heart Journal*. 2019. vol. 40(32). P. 2684-2694.

50. Shah N.R., Bieniarz M.C., Basra S.S., Paisley R.D., Loyalka P., Gregoric I.D., Mann D.L., Kar B. Serum biomarkers in severe refractory cardiogenic shock. *Journal of American College of Cardiology: Heart Failure*. 2013. vol. 1(3). P. 200-206.