toms in syndrome X. *The American journal of cardiology*. 1999; 84(7): 854-6, A8. DOI: 10.1016/S0002-9149(99)00450-6

50. Kaski JC, Valenzuela Garcia LF. Therapeutic options for management of patients with cardiac syndrome X. *European heart journal*. 2001; 22(4): 283-93. DOI: 10.1053/euhj.2000.2152

51. Russo G, Di Franco A, Lamendola P, Tarzia P, Nerla R, Stazi A, Villano A, Sestito A, Lanza GA, Crea F. Lack of effect of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2013; 27(3): 229-34. DOI: 10.1007/s10557-013-6439-z

52. Kaski JC, Rosano G, Gavrielides S, Chen L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise-induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994; 23(3): 652-7. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90750-1

53. Chen JW, Hsu NW, Wu TC, Lin SJ, Chang MS. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide bioavailability and coronary microvascular function in patients with syndrome X. *The American Journal of Cardiology*. 2002; 90(9): 974-82. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)02664-4

54. Radice M, Giudici V, Albertini A, Mannarini A. Usefulness of changes in exercise tolerance induced by nitroglycerin in identifying patients with syndrome X. *American Heart Journal*. 1994; 127(3): 531-5. DOI: 10.1016/0002-8703(94)90659-9

55. Yamabe H, Namura H, Yano T, Fujita H, Kim S, Iwahashi M, Maeda K, Yokoyama M. Effect of nicorandil on abnormal coronary flow reserve assessed by exercise 201Tl scintigraphy in patients with angina pectoris and nearly normal coronary arteriograms. *Cardiovascular drugs and therapy*. 1995; 9(6): 755-61. DOI: 10.1007/BF00879868

56. Karpova IE. Status of the reserve of myocardial perfusion and peripheral circulation in patients with microvascular angina and drug correction of the revealed disorders. M.; 2015. 24 p. (In Russian).

57. Mehta PK, Goykhman P, Thomson LE, Shufelt C, Wei J, Yang Y, Gill E, Minissian M, Shaw LJ, Slomka PJ, Slivka M, Berman DS, Bairey Merz CN. Ranolazine improves angina in women

with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2011; 4(5): 514-22. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.03.007.

58. Tagliamonte E, Rigo F, Cirillo T, Astarita C, Quaranta G, Marinelli U, Caruso A, Romano C, Capuano N. Effects of Ranolazine on Noninvasive Coronary Flow Reserve in Patients with Myocardial Ischemia But without Obstructive Coronary Artery Disease. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2015; 32(3): 516-21. DOI: 10.1111/echo.12674

59. Leonardo F, Fragasso G, Rossetti E, Dabrowski P, Pagnotta P, Rosano GM, Chierchia SL. Comparison of trimetazidine with atenolol in patients with syndrome X: effects on diastolic function and exercise tolerance. *Cardiovascular drugs and therapy*. 1999; 44(12): 1065-9. PMID: 10687257

Сведения об авторах

Петрова Виктория Борисовна, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; адрес: Российская Федерация, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; тел.: +7(911)7179118; e-mail: nikki007@mail.ru

Захарова Ольга Владимировна, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; адрес: Российская Федерация, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; тел.: +7 (812) 5431571; e-mail: zaharova2007@inbox.ru

Болдуева Светлана Афанасьевна, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; адрес: Российская Федерация, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; тел.: +7 (812) 5453253; e-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

Information about the authors

Petrova Viktoria Borisovna, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov; Address: 41, Kirochnaya Str., St.-Petersburg, Russian Federation 191015; Phone: +7(911)7179118; e-mail: nikki007@mail.ru

Zaharova Olga Vladimirovna, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov; Address: 41, Kirochnaya Str., St.-Petersburg, Russian Federation 191015; Phone: +7 (812) 5431571; e-mail: zaharova2007@inbox.ru

Boldueva Svetlana Afanasyevna, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov; Address: 41, Kirochnaya Str., St.-Petersburg, Russian Federation 191015; Phone: +7 (812) 5453253; e-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

Поступила 27.04.2017 г.

Принята к печати 11.08.2017 г.

© МЕДВЕДЕВА Е. А.

УДК 616.1+577.29

DOI: 10.20333/2500136-2017-4-105-114

ПРИМЕНЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И УПРАВЛЯЕМОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Е. А. Медведева

Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург 197341, Российская Федерация

Резюме. В лекции обсуждается проблема применения молекулярных биомаркеров в клинической кардиологической практике у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Обобщены современные доказательные данные о роли биомаркеров в диагностике, прогнозировании с акцентом на новые клинические возможности биомаркер-управляемой терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Обозначены перспективы персонализированной тактики ведения пациентов с использованием патогенетически значимых биомаркеров.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, биомаркеры, натрийуретические пептиды, биомаркер-управляемая терапия, персонализированная медицина.

Для цитирования: Медведева ЕА. Применение биомаркеров для диагностики, прогнозирования и управляемой терапии

хронической сердечной недостаточностью. Сибирское медицинское обозрение. 2017;(4): 105-114. DOI: 10.20333/2500136-2017-4-105-114

APPLICATION OF BIOMARKERS FOR DIAGNOSTICS, PREDICTION AND CONTROLLED THERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE

E. A. Medvedeva

Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg 197341, Russian Federation

Abstract. The lecture discusses the problem of using molecular biomarkers in clinical cardiological practice in patients with chronic heart failure. The current evidence-based data about the role of biomarkers in diagnosis and prognosis is summarized, with an emphasis on new clinical capabilities of biomarker-guided therapy for patients with chronic heart failure. Prospects for personified management of patients using pathogenetically significant biomarkers are indicated.

Key words: heart failure, biomarkers, atriuretic peptides, biomarker-guided therapy, personalized medicine.

Citation: Medvedeva EA. Application of biomarkers use for diagnostics, prediction and controlled therapy of chronic heart failure. Siberian Medical Review. 2017;(4): 105-114. DOI: 10.20333/2500136-2017-4-105-114

Современные биомаркеры широко применяются в различных областях клинической медицины: онкологии, гематологии, ревматологии и, конечно, в кардиологии, как с диагностической целью, так и для уточнения прогноза и оптимизации лечебной тактики. В тоже время, рутинное использование биомаркеров в кардиологической практике, как правило, ограничено лишь отдельными нозологиями такими как инфаркт миокарда, тромбоэмболия лёгочной артерии, системные заболевания соединительной ткани. Неоправданно редко применяются биомаркеры при хронической сердечной недостаточности (ХСН), хотя клиницист часто нуждается в дополнительной патогенетически значимой информации для прогноза, дифференциальной диагностики и персонализации терапии.

Диагностическое значение молекулярных биомаркеров при хронической сердечной недостаточности

При хронической сердечной недостаточности наибольшим диагностическим значением обладают биомаркеры миокардиального стресса: мозговой натрийуретический пептид - BNP (brain natriuretic peptide), N-термальный мозговой натрийуретический пропептид (NT-proBNP) и MR-proANP (среднерегионарный фрагмент прогормона активного предсердного натрийуретического пептида).

У человека основным источником BNP является миокард желудочков: этот белок высвобождается в ответ на повышение давления на стенки миокарда и его растяжение, пропептид ProBNP расщепляется на два фрагмента: активный гормон BNP и N - терминальный неактивный пептид NT-proBNP. В отличие от BNP, имеющего период полувыведения лишь 20 минут, для NT-proBNP характерны более длительный период полувыведения (60-90 минут), лучшая стабильность in vitro, меньшая биологическая вариабельность и более высокие концентрации в крови [1].

В крупном проспективном исследовании (n = 1586) обследовались пациенты с приступом одышки, всем проводилось определение в плазме крови BNP, эхокардиография. Авторами было продемонстрировано, что пациенты с диагностированной сердечной недостаточностью (СН) имели более высокий уровень BNP по сравнению с пациентами без СН ($675 \pm 450/110 \pm 225$ пг/мл, $p < 0,001$). Увеличение степени тяжести

СН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) напрямую коррелировало с повышением концентрации BNP ($p < 0,001$). Пороговое значение BNP 100 пг/мл имело чувствительность 90 % и специфичность 76 %, а также более высокую диагностическую точность (83 %), чем известные диагностические критерии NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey) (73 %) или Фрамингемского исследования (73 %) [2]. Однако следует учитывать, что такие параметры, как возраст, вес, функция почек, могут приводить к значимым колебаниям уровня натрийуретического пептида, чаще в пределах так называемой «серой зоны» (от 100 до 400 пг/мл) [3, 4, 5].

В свою очередь при амбулаторном скрининге пациентов с хронической сердечной недостаточностью достоверно показано, что количественная оценка концентрации NT-proBNP позволяет с высоким уровнем достоверности подтвердить или исключить диагноз СН [6]. Ввиду того, что биологические триггеры синтеза натрийуретических пептидов присутствуют при обоих типах СН, BNP и NT-proBNP имеют высокую диагностическую точность как при СН со сниженной, так и с сохранённой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

ANP рассматривается как менее значимый маркер СН из-за своего быстрого периода полувыведения, в тоже время его стабильный фрагмент MR-proANP имеет более устойчивую концентрацию и может использоваться в качестве надежного биомаркера [7]. Исследование PRIDE, продемонстрировало, что MR-proANP был независимым предиктором диагноза СН в модели, включавшей NT-proBNP, и позволял корректно классифицировать как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты предварительной диагностики СН [8]. Действительно, использование MR-proANP в комбинации с BNP или NT-proBNP имеет более высокую диагностическую точность, нежели применение каждого из этих биомаркеров по отдельности.

Таким образом, по результатам многочисленных когортных исследований определены так называемые «пороговые значения» натрийуретических гормонов, при которых диагноз СН маловероятен: BNP < 35 пг/мл и NT-proBNP < 125 пг/мл для ХСН, для острой декомпенсации СН: BNP < 100 пг/мл, NT-proBNP < 300 пг/мл и MR-proANP < 120 пг/мл [9, 10].

Диагностическая ценность натрийуретических пептидов была отмечена и экспертами с разными уровнем и классом доказательности: IА - согласно американским рекомендациям (применение как у амбулаторных пациентов, так и при острой декомпенсации) [11], IIа С - по данным европейских экспертов [12]. Кроме того, с учётом высокой отрицательной прогностической значимости, натрийуретические пептиды включены в алгоритм оценки вероятности СН (рис. 1).

Рисунок 1. Оценка вероятности сердечной недостаточности [12].

Прогностическое значение биомаркеров при ХСН Натрийуретические пептиды (НУП)

Прогностическое значение НУП уступает их диагностической ценности, в тоже время в метаанализе 19 исследований было показано, что увеличение концентрации BNP на 100 пг/мл сопровождается 35 % увеличением относительного риска смерти пациентов с сердечной недостаточностью (95 % ДИ 22-49 %, $p = 0,096$) [13]. Имеются данные о прогностической значимости MR-proANP, сходной с BNP или NT-proBNP. При этом серийное определение концентрации MR-proANP дополнительно повышало его прогностическое значение [14]. Совместное использование биомаркера с NT-proBNP также обеспечивало более высокую прогностическую точность [15].

Биомаркеры фиброза миокарда

Из биомаркеров фиброза миокарда наиболее изученными при хронической сердечной недостаточности являются ST-2 и галектин-3.

ST-2 (стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2)

ST-2 - член семейства рецепторов интерлейкина-1. ST2 экспрессируется в сердце в ответ на биомеханическое растяжение и избыточное давление, вызванные хроническими заболеваниями и/или острыми повреждениями. Белок ST2 имеет 2 изоформы, напрямую вовлеченные в развитие сер-

дечно-сосудистых заболеваний: растворимая форма (sST2) и мембран-связанная форма рецептора (ST2L). Изначально ST-2 рассматривался как важное звено процессов клеточной пролиферации, воспаления и аутоиммунных реакций, однако позже было доказано, что биомаркер также вовлечен в процессы ремоделирования миокарда и фиброза у пациентов с СН.

В целом ряде исследований продемонстрирована значимая прогностическая роль ST-2 как у пациентов со стабильным течением хронической СН, так и с острой декомпенсацией СН [16-17]. В исследовании, включавшем 593 пациента с приступами одышки, была выявлена выраженная корреляция между концентрацией ST-2 и ФВ ЛЖ, а также функциональным классом СН. Прогностическое значение биомаркера было доказано в целой когорте пациентов с одышкой ($OR = 5,6$, $p < 0,001$), которое превосходило таковое у NT-proBNP: AUC для прогнозирования летального исхода в течение года 0,80 ($p < 0,001$), комбинация этих биомаркеров обеспечивала более высокую точность в прогнозировании исхода, чем каждый из биомаркеров по отдельности [18].

Более того, определение плазменного уровня ST-2 было одобрено United States Food and Drug Administration для использования в оценке прогноза пациентов с диагностированной ХСН [19].

Галектин-3

Галектин-3 - b-галактозид-связывающий белок, принадлежащий к семейству галектинов, являющийся медиатором межклеточных взаимодействий. Галектин-3 практически не обнаруживается в кардиомиоцитах, но активно экспрессируется фибробластами и является медиатором процессов фиброза, в том числе и васкулярного, альдостерон-опосредованного [20, 21].

В субисследовании COACH (Coordinating study evaluating outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure) оценивалась прогностическая роль галектина-3 у пациентов, госпитализированных по поводу ХСН. Период наблюдения составил 18 месяцев. В субанализ были включены пациенты как со сниженной, так и сохранённой фракцией выброса ($N = 591$), уровень галектина-3 определялся после компенсации при выписке. В качестве конечных точек оценивали частоту повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН или смерть. В исследовании установлено, что галектин-3 имеет независимое прогностическое значение после учета факторов риска неблагоприятных исходов: возраста, пола, BNP, почечной функции и сахарного диабета. Кроме того, большее прогностическое значение установлено для пациентов с сохранённой фракцией выброса, чем со сниженной [22].

Прогностическая ценность галектина-3 была проанализирована и в исследовании DEAL-HF ($N = 232$ пациента с ХСН III-IV ФК). Первичные конечные точки: общая смертность и госпитализации оценивались в течение 12 месяцев. Период наблюдения затем был продлён до 6,5 лет, но только с оценкой выживаемости. Результат анализа ROC кривой галектина-3 по смертности AUC составил 0,612 ($p = 0,004$), что было сравнимо с показателем NT-proBNP ($AUC = 0,611$). Галектин-3 оставался наиболее мощным предиктором смертности даже после поправки по ковариантам возраста, пола, скорости клубочковой фильтрации и NT-proBNP [23].

Результаты более длительного периода наблюдения пациентов в DEAL-HF ($8,7 \pm 1$ лет), подтвердили и расширили понимание первичных результатов исследования. Анализ кривых Каплана-Мейера выявил прямую зависимость уровня галектина-3 плазмы и показателя смертности в течение всего периода наблюдения [24]. Кроме того, в 2 крупных когортных исследованиях - ранее отмеченного COACH (подгруппа 324 пациента) и CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure ($N = 1329$)) определялась прогностическая роль серийной оценки плазменного уровня галектина-3. Было установлено, что пациенты, у которых исходно низкий уровень галектина-3 ($< 17,8$ нг/мл) возрастал в динамике через 3 месяца (по данным исследования CORONA) или через 6 месяцев (по данным исследования COACH) и составлял $> 17,8$ нг/мл, имели достоверно большую частоту неблагоприятных исходов (общая смертность и госпитализация по поводу декомпенсации ХСН). Кроме того, по данным исследования CORONA значимое прогностическое значение имело увеличение через 3 месяца уровня галектина-3 более чем на 15% от исходного. В этой когорте пациентов отмечалось 50% увеличение риска смерти и госпитализации по сравнению с пациентами со стабильным показателем галектина-3 во времени независимо от возраста, пола, наличия сахарного диабета, фракции выброса левого желудочка, расчётной СКФ, уровня NT-proBNP (ОР, 1.500; 95 % ДИ, 1.173-1.917; $P = 0.001$) [25].

Фактор роста и дифференцировки (GDF-15) - маркер воспаления, участвующий в процессах фиброза

GDF-15 является участником процессов миокардиального ремоделирования и фиброза, его выработка в кардиомиоцитах стимулируется метаболическим стрессом [26].

Прогностическая роль GDF-15 оценивалась в ограниченном количестве исследований. В группе из 455 пациентов с хронической СН более высокий уровень биомаркера ассоциировался с повышенным уровнем смертности в последующие 2 года; независимое прогностическое значение GDF-15 сохранялось и с учетом поправки на другие факторы риска, включая повышенный уровень NT-proBNP (ОР на единицу логарифмической шкалы 2,26, 95 % ДИ 1,52-3,37, $p < 0.001$) [27]. Результаты анализа данных 1734 пациентов, входивших в исследование Val-HeFT, также подтвердили прогностическую роль GDF-15 [28].

*Биомаркеры повреждения миокарда
Тропонин*

При анализе данных 5284 пациентов из исследований Val-HeFT и GISSI-HF было доказано независимое прогностическое значение вч-Тропонина как важного предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической СН [29].

В другом исследовании, включавшем 876 пациентов с СН со сниженной систолической функцией (средняя ФВ ЛЖ 34%), была продемонстрирована способность вч-Тропонина, повышать прогностическое значение NT-proBNP и улучшать точность стратификации риска смерти в данной когорте пациентов [30].

Мультимаркерная стратегия в прогнозировании

Целесообразность и значимость мультимаркерной стратегии в прогнозировании была продемонстрирована в ряде

крупных когортных исследований. Barcelona Study ($N = 876$, амбулаторные пациенты с ХСН): дизайн которого предполагал включение 3 биомаркеров (ST-2, NT-proBNP, вч-Тропонин I) в модель из 11 хорошо изученных факторов риска (возраст, пол, ФВ, сахарный диабет, СКФ и др.). АUC для данной модели было 0,76, что свидетельствовало о её превосходстве в сравнении с другими, например, SHFM. Результатом работы стало создание электронного калькулятора - BCN BioHF, с помощью которого пользователь, введя значения указанных биомаркеров, имеет возможность рассчитать 1,2 и 3-летний прогноз у конкретного пациента [31].

Penn HF Study (PHFS) - в исследование было включено более 1,5 тысяч амбулаторных пациентов, изучалась прогностическая роль комплекса биомаркеров: вч-СРБ, мочевой кислоты, миелопероксидазы, BNP, тропонина I, ST-2, креатинина, sFlt-1. При сравнении данной мультимаркерной прогностической шкалы с клинической моделью Seattle HF установлено достоверное преимущество первой: пациенты с самым высоким тертилем биомаркерной панели имели 14-кратное увеличение риска смерти, трансплантации или имплантации вспомогательных желудочковых устройств по сравнению с наименьшим тертилем, этот риск изменялся на 7-кратный после применения второй модели. Кроме того, дополнительное применение мультимаркерной модели к Seattle HF позволяло реклассифицировать 24,1 % пациентов в группу высокого риска [32, 33]. В свою очередь в исследовании HF-ACTION изучалась прогностическая роль биомаркеров фиброза и миокардиального стресса в когорте пациентов с систолической сердечной недостаточностью ФВ < 35 %, $N = 813$. Установлено, что концентрации NT-proBNP, галектина-3 и ST-2 ассоциированы с увеличением риска как внезапной кардиальной смерти, так и смерти от рефрактерной сердечной недостаточности [34].

Биомаркер-управляемая терапия

Персонализированная терапия в последние годы становится краеугольным камнем в лечении многих социально значимых заболеваний. Закономерно, что внимание исследователей во всём мире привлекает проблема управляемой и патогенетически обоснованной тактики лечения сердечной недостаточности [35,36]. Несомненно, что пациенты даже из клинически однородной группы по-разному «отвечают» на терапию в период декомпенсации и имеют разную частоту развития жизнеугрожающих аритмий и других осложнений. Вопрос интенсификации терапии часто встаёт перед клиницистом не только в период острой декомпенсации, но и при планировании проведения у таких пациентов хирургических вмешательств, при коморбидных состояниях и т.п.

Безусловно, что первым биомаркером-кандидатом для управляемой терапии хронической сердечной недостаточности стал натрийуретический пептид (НУП) [37,38].

К 2014 году накопился достаточный объём данных о мониторинговой роли этого уникального маркера миокардиального стресса, позволивший группе исследователей провести актуальный метаанализ. В общей сложности оценивались результаты 11 РКИ с участием 2000 пациентов, из которых 994 находились на клиническом мониторинге и 1006 на НУП-управляемой терапии. Средний возраст участников составил

72 года, 2/3 были мужчины, при этом абсолютное большинство имело систолическую сердечную недостаточность, и только у 10 % ФВ ЛЖ превышала 45 %. Комбинированный анализ данных по общей смертности показал значимое её снижение в группе НУП-управляемой терапии по сравнению со стандартной ($p=0,045$) без достоверной гетерогенности между исследованиями и взаимосвязи с фракцией выброса левого желудочка. Изучение вторичных конечных точек показало следующее: общее число госпитализаций не сокращалось в группе биомаркер-управляемой терапии, однако комбинация госпитализаций и общей смертности была достоверно ниже ($n=587$), чем в группе стандартной тактики лечения ($n=605$) [$OR=0,84$ (0,71-0,99); $P=0,037$]. Не было отмечено взаимосвязи стратегии лечения и изменения дозы ИАПФ/АРА ($p=0,7$), бетаблокаторов ($p=0,24$), антагонистов минералокортикоидов ($p=0,7$), при этом в обеих группах увеличение дозы сопровождалось улучшением исходов. Интересен факт влияния возраста на изменение дозировки петлевых диуретиков: в группе НУП-управляемой терапии увеличение дозы у лиц моложе 75 лет составило +13 мг (0,7-25), а в клинической группе +6,4 мг ((-6,1-19,0), при этом такой зависимости не наблюдалось в старшей возрастной группе (> 75 лет). Оценка выживаемости показала преимущество биомаркер-управляемой стратегии лечения над клинической, но только в возрастной группе до 75 лет [$OR=0,62$ (0,45-0,85); $P=0,004$], в старшей возрастной группе различия носили недостоверный характер.

Данный метаанализ достаточно детально продемонстрировал проблемы применения биомаркер-управляемой терапии и обозначил перспективы дальнейших исследований. Не на все вопросы были получены однозначные ответы: с одной стороны, преимущество использования новой тактики у лиц моложе 75 лет, с другой отсутствие различия в изменении доз основных групп лекарственных препаратов [39-42].

Авторы другого метаанализа, опубликованного в 2015 году, оценивали эффективность BNP-управляемого подхода у пациентов в зависимости от фракции выброса: группа с $ФВ \leq 45$ % ($n=1731$) и $ФВ > 45$ % ($n=301$). Более того, в отличие от предыдущего метаанализа, в этот были включены индивидуальные данные пациентов ($n=2137$) для детальной оценки влияния коморбидной патологии на эффективность биомаркер-управляемой терапии.

Применение BNP-управляемой терапии по сравнению с симптомной коррекцией лечения привело к снижению смертности ($OR=0,78$, 95 % ДИ 0,62-0,97, $P=0,03$) и госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН ($OR=0,80$, 95 % ДИ 0,67-0,97, $p=0,02$) в группе пациентов со сниженной фракцией выброса, такой эффект не был отмечен в когорте с $ФВ > 45$ % (смертность: $OR=1,22$, 95 % ДИ 0,76-1,96, $p=0,41$; госпитализации $OR=1,01$, 95 % ДИ 0,67-1,53, $p=0,97$) [43]. Более того, у пациентов со сниженной ФВ при отсутствии в анамнезе таких коморбидностей как ОНМК, ХОБЛ или сахарный диабет отмечалось достоверное преимущество BNP-управляемой терапии по снижению смертности ($OR=0,61$, 95 % ДИ 0,42-0,88, $P=0,008$), такое преимущество не отмечалось при наличии любого из указанных сопутствующих заболеваний ($OR=0,94$, 95 % ДИ 0,71-1,24, $p=0,65$).

Отдельно необходимо подчеркнуть, что наличие почечной

недостаточности не повлияло на терапевтический ответ у пациентов с $ФВ < 45$ % [44].

В свою очередь, в аспекте почечной дисфункции интересны результаты крупного обсервационного ретроспективного многоцентрового исследования, в котором авторы сравнивали эффективность ЭХОКГ-биомаркер-управляемого протокола ведения с клиническим. В анализ было включено 1137 пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса, медиана наблюдения составила 37,4 месяца. При сравнении двух групп было показано достоверное преимущество ЭХОКГ-биомаркер-управляемой тактики ведения ($n=570$) над клинической ($n=567$) по снижению общей смертности ($OR 0,45$, 95 % ДИ: 0,30-0,67, $p<0,0001$). При этом частота ухудшения почечной функции в группе расширенного мониторинга составила 9,8 %, в то время как в группе клинического протокола была достоверно выше 21,4 % ($p<0,0001$), что возможно связано с увеличением суточной дозировки петлевых диуретиков у 65 % пациентов, чего не отмечалось в первой группе наблюдения ($p<0,0001$) [45].

В 2016 году был опубликован систематический Кохрановский обзор «B-type natriuretic peptide-guided treatment for heart failure». Проанализировано 18 РКИ ($n=3660$), в которых сравнивалась эффективность BNP-управляемой терапии с клинической оценкой. Доказательства по общей смертности с применением BNP-управляемого подхода не продемонстрировали определённости (0,87 OR , 95 % ДИ 0,76 до 1,01; $n=3169$; 15 исследований, низкое качество доказательств), также как и по смертности от сердечной недостаточности ($OR=0,84$, 95 % ДИ от 0,54 до 1,30; $n=853$; 6 исследований; низкое качество доказательств). Было выявлено снижение числа госпитализаций по поводу СН при НУП-управляемом лечении (38 % против 26 %, 0,70 RR , 95 % ДИ от 0,61 до 0,80; $n=1928$; 10 исследований; низкое качество доказательств). Исследователи отметили недостаточность данных по стоимости лечения и влиянию на качество жизни биомаркер-управляемой терапии [46].

В последние годы прогностически значимые биомаркеры стали рассматриваться исследователями как инструмент риск стратификации и отбора пациентов на хирургические методы лечения.

В исследовании MADIT-CRT авторы продемонстрировали, что исходно повышенные уровни sST2 достоверно прогнозируют увеличение риска смерти, сердечной недостаточности, желудочковых аритмий; кроме того, серийное увеличение концентрации sST2 связано с более высоким риском смерти и желудочковых нарушений ритма. В свою очередь, пациенты с более низкими исходными уровнями sST2 имели большую выгоду от CRT-D терапии по снижению риска смерти или прогрессированию сердечной недостаточности, чем лица с более высоким уровнем [47]. В тоже время в исследовании CARE-HF не получено данных о достоверной взаимосвязи между уровнем галектина-3 и ответом на ресинхронизирующую терапию (CRT), хотя доказана его прогностическая роль в развитии неблагоприятных кардиоваскулярных исходов у пациентов с $ФВ < 35$ % [48].

Действительно, применение биомаркеров в алгоритме отбора и оценке эффективности хирургических методов

лечения особенно актуализировалось в последние годы. Так, A. Bayes-Genis при анализе результатов MADIT-CRT, обозначил вопросы, требующие дальнейших исследований: возможно ли применение ST2 в сочетании с клиническими данными и ФВ для определения оптимального времени для имплантации устройства? имеет ли серийный ST2 мониторинг реальное значение для программирования устройств? [49].

Таким образом, детальное исследование ключевых биомаркеров, внедрение их в клинические алгоритмы и протоколы является одним из способов реализации новой медицинской модели - «precision medicine» [50], основанной на индивидуальном комплексном молекулярно-генетическом анализе, используемом для принятия решений.

Сложный многокомпонентный патогенез сердечной недостаточности, высокая частота коморбидной патологии, оказывающей влияние на прогноз и эффективность терапии, актуализируют исследования возможностей биомаркеров для оптимизации оказания помощи этой сложной когорте пациентов.

Таким образом, биомаркеры являются дополнительным важным инструментом для клинициста, применяемым в диагностике сердечной недостаточности и прогнозировании неблагоприятных событий. Более того, биомаркер-управляемая терапия может рассматриваться как новая возможность персонализации тактики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Литература

1. D'Alessandro R, Masarone D, Buono A, Gravino R, Rea A, Salerno G, Golia E, Ammendola E, Del Giorno G, Santangelo L, Russo MG, Calabro R, Bossone E, Pacileo G, Limongelli G. Natriuretic peptides: molecular biology, pathophysiology and clinical implications for the cardiologist. *Future Cardiology*. 2013;9(4):519-34. DOI:10.2217/fca.13.32.
2. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, Gardetto N, Garcia A, DeMaria A, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *The American Journal of Medicine*. 2001;111(4):274-9. DOI:10.1016/s0002-9343(01)00841-5.
3. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker S, Aspromonte N, Cleland J, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos G, Fonarow G, Jourdain P, Komajda M, Liu P, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen M, Peacock W, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy C, Zannad F, Braunwald E. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European Journal of Heart Failure*. 2008;10:824-39. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014.
4. Harada E, Mizuno Y, Kugimiya F, Shono M, Maeda H, Yano N, Kuwahara K, Yasue H. B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction - Relevance to Age-Related Left Ventricular Modeling in Japanese. *Circulation Journal*. 2017 Apr 4. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-1282. [Epub ahead of print].
5. Teixeira J, Guillaume M, Nellessen E, Chapelle JP. BNP and NT-proBNP: reference values and cutoff limits. *Revue medicale de LieMge*. 2012; 67(1):38-43.
6. de Lemos J, McGuire D, Khera A, Das S, Murphy S, Omland T, Drazner M. Screening the population for left ventricular hypertrophy and left ventricular systolic dysfunction using natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *American Heart Journal*. 2009;157:746-53. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.12.017.
7. Moertl D, Berger R, Struck J, Gleiss A, Hammer A, Morgenthaler NG, Bergmann A, Huelsmann M, Pacher R. Comparison of Midregional Pro-Atrial and B-Type Natriuretic Peptides in Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(19):1783-90. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.01.057.
8. Shah R, Truong Q, Gaggin H, Pfannkuche J, Hartmann O, Januzzi J. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *European Heart Journal*. 2012;33(17):2197-205. DOI:10.1093/eurheartj/ehs136.
9. Campbell SM, Fuat A, Summerton N, Lancaster N, Hobbs FR. Diagnostic triage and the role of natriuretic peptide testing and echocardiography for suspected heart failure: an appropriateness ratings evaluation by UK GPs. *British Journal of General Practice*. 2011;61(588):427-35. DOI:10.3399/bjgp11x583218.
10. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical Utility of Three B-Type Natriuretic Peptide Assays for the Initial Diagnostic Assessment of New Slow-Onset Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2011;17(9):729-34. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.04.013.
11. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-327. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016; 37(27):2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
13. Doust J. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ*. 2005;330(7492):625-30. DOI:10.1136/bmj.330.7492.625.
14. Miller W, Hartman K, Grill D, Struck J, Bergmann A, Jaffe A. Serial measurements of midregion proANP and copeptin in ambulatory patients with heart failure: incremental prognostic value of novel biomarkers in heart failure. *Heart*. 2011;98(5):389-94. DOI:10.1136/heartjnl-2011-300823.
15. von Haehling S, Jankowska EA, Morgenthaler NG,

- Vassanelli C, Zanolla L, Rozentryt P, Filippatos GS, Doehner W, Koehler F, Papassotiriou J, Kremastinos DT, Banasiak W, Struck J, Ponikowski P, Bergmann A, Anker SD. Comparison of Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide With N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Predicting Survival in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(20):1973-80. DOI:10.1016/j.jacc.2007.08.012.
16. Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, Vázquez R, Puig T, Valdés M, Cinca J, de Luna AB, Bayes-Genis A. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients With Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(23):2174-9. DOI:10.1016/j.jacc.2009.07.041.
17. Broch K, Ueland T, Nymo SH, Kjekshus J, Hulthe J, Mundtandam P, McMurray JJ, Wikstrand J, Cleland JG, Aukrust P, Gullestad L. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(3):268-77. DOI:10.1093/eurjhf/hfs006.
18. Rehman S, Mueller T, Januzzi J. Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(18):1458-65. DOI:10.1016/j.jacc.2008.07.042.
19. Schmitter D, Cotter G, Voors A. Clinical use of novel biomarkers in heart failure: towards personalized medicine. *Heart Failure Reviews*. 2014;19:369-81. DOI 10.1007/s10741-013-9396-5.
20. Calvier L, Miana M, Reboul P, Cachoeiro V, Martinez-Martinez E, de Boer RA, Poirier F, Lacolley P, Zannad F, Rossignol P, Lyppez-Andrés N. Galectin-3 Mediates Aldosterone-Induced Vascular Fibrosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2012;33(1):67-75. DOI:10.1161/atvbaha.112.300569.
21. Sherwi N, Merali S, Wong K. Personalizing biomarker strategies in heart failure with galectin-3. *Future Cardiology*. 2012;8(6):885-94.
22. Lala R, Puschita M, Darabantiu D, Pilat L. Galectin-3 in heart failure pathology - another brick in the wall? *Acta Cardiologica*. 2015;70(3):323-31.
23. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL, van Veldhuisen DJ. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Annals of Medicine*. 2011;43(1):60-8. DOI:10.3109/07853890.2010.538080.
24. Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clinical Research in Cardiology*. 2010;99(5):323-8. DOI:10.1007/s00392-010-0125-y.
25. Van der Velde AR, Gullestad L, Ueland T. Prognostic Value of Changes in Galectin-3 Levels Over Time in Patients With Heart Failure Data From CORONA and COACH. *Circulation. Heart Failure*. 2013;6:219-26.
26. Kempf T, Wollert K. Growth-Differentiation Factor-15 in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2009;5(4):537-47. DOI:10.1016/j.hfc.2009.04.006.
27. Kempf T, von Haehling S, Peter T, Allhoff T, Ciccoira M, Doehner W, Ponikowski P, Filippatos GS, Rozentryt P, Drexler H, Anker SD, Wollert KC. Prognostic Utility of Growth Differentiation Factor-15 in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(11):1054-60. DOI:10.1016/j.jacc.2007.04.091.
28. Anand IS, Kempf T, Rector TS, Tapken H, Allhoff T, Jantzen F, Kuskowski M, Cohn JN, Drexler H, Wollert KC. Serial Measurement of Growth-Differentiation Factor-15 in Heart Failure: Relation to Disease Severity and Prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation*. 2010;122(14):1387-95. DOI:10.1161/circulationaha.109.928846.
29. Masson S, Anand I, Favero C, Barlera S, Vago T, Bertocchi F, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Cohn JN, Latini R. Serial Measurement of Cardiac Troponin T Using a Highly Sensitive Assay in Patients With Chronic Heart Failure: Data From 2 Large Randomized Clinical Trials. *Circulation*. 2011;125(2):280-8. DOI:10.1161/circulationaha.111.044149.
30. de Antonio M, Lupon J, Galan A, Vila J, Urrutia A, Bayes-Genis A. Combined use of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide improves measurements of performance over established mortality risk factors in chronic heart failure. *American Heart Journal*. 2012;163(5):821-8. DOI:10.1016/j.ahj.2012.03.004.
31. Lupon J, De Antonio M, Galan A, Vila J, Zamora E, Urrutia A, Bayes Genis A. Combined use of the novel biomarkers high sensitivity troponin T and ST-2 for heart failure risk stratification vs conventional assessment. *Mayo Clinic Proceedings*. 2013;88:234-43.
32. Ky B, French B, Levy WC, Sweitzer NK. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure. *Circulation. Heart Failure*. 2012;5:183-90.
33. Bayes-Genis A, Richards AM, Maisel AS, Mueller C, Ky B. Multimarker testing with ST-2 in chronic heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2015; 115:75-80.
34. Ahmad T, Fiuzat M, Neely B, Neely ML, Pencina MJ, Kraus WE, Zannad F, Whellan DJ, Donahue MP, Pica IL, Adams KF, Kitzman DW, O'Connor CM, Felker GM. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode death in patients with chronic heart failure. *JACC. Heart Failure*. 2014;2(3):260-8.
35. Piper S, Sherwood R, Amin-Youssef G, Shah A, McDonagh T. Serial soluble ST2 for the monitoring of pharmacologically optimised chronic stable heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2015;178:284-91. DOI:10.1016/j.ijcard.2014.11.097.
36. Aldous S, Richards A, Troughton R, Than M. ST2 Has Diagnostic and Prognostic Utility for All-Cause Mortality and Heart Failure in Patients Presenting to the Emergency Department With Chest Pain. *Journal of Cardiac Failure*. 2012;18(4):304-10. DOI:10.1016/j.cardfail.2012.01.008.
37. Li P, Luo Y, Chen YM. B-type natriuretic peptide-guided chronic heart failure therapy: a meta-analysis of 11 randomised controlled trials. *Heart, Lung & Circulation*. 2013;22:852-60.
38. Cowie MR. BNP-guided therapy for chronic heart failure: anything more than just an attractive concept? *European Heart Journal*. 2014; 35(23):1507-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu134.
39. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, Pfisterer M, Eurlings LW, Erntell H, Persson H, O'Connor CM, Moertl D, Karlström P, Dahlström U, Gaggin HK, Januzzi JL,

Berger R, Richards AM, Pinto YM, Nicholls M. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *European Heart Journal*. 2014;35:1559-67.

40. Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, Prastaro M, Gambardella F, Rengo G, Leosco D, Perrone-Filardi P. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials. *PLoS ONE*. 2013;8: e58287.

41. Deberadinis B, Januzzi JL. Use of biomarkers to guide outpatient therapy of heart failure. *Current Opinion in Cardiology*. 2012;27:661-8.

42. Laramée P, Wonderling D, Swain S, Al-Mohammad A, Mant J. Cost-effectiveness analysis of serial measurement of circulating natriuretic peptide concentration in chronic heart failure. *Heart*. 2013;99:267-71.

43. Maeder MT, Rickenbacher P, Rickli H, Abbuhl H, Gutmann M, Erne P, Vuilliamenot A, Peter M, Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP. N-terminal pro brain natriuretic peptide-guided management in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the Trial of Intensified vs. standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure (TIME-CHF). *European Journal of Heart Failure*. 2013;15:1148-56.

44. Brunner-La Rocca HP, Eurlings L, Richards AM, Januzzi JL, Pfisterer ME, Dahlström U, Pinto YM, Karlström P, Erntell H, Berger R, Persson H, O'Connor CM, Moertl D, Gaggin HK, Framp-ton CM, Nicholls MG, Troughton RW. Which heart failure patients profit from natriuretic peptide guided therapy? A meta-analysis from individual patient data of randomized trials. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(12):1252-61. DOI: 10.1002/ehf.401.

45. Simioniuc A, Carluccio E, Ghio S, Rossi A, Biagioli P, Rebol-di G, Galeotti GG, Lu F, Zara C, Whalley G, Temporelli PL, Dini FL. Echo and natriuretic peptide guided therapy improves outcome and reduces worsening renal function in systolic heart failure: An observational study of 1137 outpatients. *International Journal of Cardiology*. 2016;224:416-23. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.09.034.

46. McLellan J, Heneghan CJ, Perera R, Clements AM, Glasziou PP, Kearley KE, Pidduck N, Roberts NW, Tyndel S, Wright FL, Bankhead C. B-type natriuretic peptide-guided treatment for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;12:CD008966. DOI: 10.1002/14651858.CD008966.pub2. [Epub ahead of print]

47. Lopez-Andrés N, Rossignol P, Iraqi W, Fay R, Nuñez J, Ghio S, Cleland JG, Zannad F, Lacolley P. Lopez-Andrés N, Rossignol P, Iraqi W, Fay R, Nuñez J, Ghio S, Cleland JG, Zannad F, Lacolley P. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(1):74-81. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr151.

48. Skali H, Gerwien R, Meyer TE, Snider JV, Solomon SD, Stolen CM. Soluble ST2 and Risk of Arrhythmias, Heart Failure, or Death in Patients with Mildly Symptomatic Heart Failure: Results from MADIT-CRT. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2016;9(5-6):421-8. DOI: 10.1007/s12265-016-9713-1.

49. Bayes-Genis A. ST2-Based Precision Medicine in Device Management: the Next Frontier Beyond MADIT-CRT? *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2016;9(5-6):419-20. DOI: 10.1007/s12265-016-9715-z.

50. Collins FS, Varmus HA. New initiative on precision medicine. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372:793-5.

References

1. D'Alessandro R, Masarone D, Buono A, Gravino R, Rea A, Salerno G, Golia E, Ammendola E, Del Giorno G, Santangelo L, Russo MG, Calabrò R, Bossone E, Pacileo G, Limongelli G. Natriuretic peptides: molecular biology, pathophysiology and clinical implications for the cardiologist. *Future Cardiology*. 2013;9(4):519-34. DOI:10.2217/fca.13.32.

2. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, Gardetto N, Garcia A, DeMaria A, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *The American Journal of Medicine*. 2001;111(4):274-9. DOI:10.1016/s0002-9343(01)00841-5.

3. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker S, Aspromonte N, Cleland J, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos G, Fonarow G, Jourdain P, Komajda M, Liu P, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen M, Peacock W, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy C, Zannad F, Braunwald E. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European Journal of Heart Failure*. 2008;10:824-39. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014.

4. Harada E, Mizuno Y, Kugimiya F, Shono M, Maeda H, Yano N, Kuwahara K, Yasue H. B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction - Relevance to Age-Related Left Ventricular Modeling in Japanese. *Circulation Journal*. 2017 Apr 4. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-1282. [Epub ahead of print].

5. Teixeira J, Guillaume M, Nellessen E, Chapelle JP. BNP and NT-proBNP: reference values and cutoff limits. *Revue médicale de Liège*. 2012; 67(1):38-43.

6. de Lemos J, McGuire D, Khera A, Das S, Murphy S, Omland T, Drazner M. Screening the population for left ventricular hypertrophy and left ventricular systolic dysfunction using natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *American Heart Journal*. 2009;157:746-53. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.12.017.

7. Moertl D, Berger R, Struck J, Gleiss A, Hammer A, Morgenthaler NG, Bergmann A, Huelsmann M, Pacher R. Comparison of Midregional Pro-Atrial and B-Type Natriuretic Peptides in Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(19):1783-90. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.01.057.

8. Shah R, Truong Q, Gaggin H, Pfannkuche J, Hartmann O, Januzzi J. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *European Heart Journal*. 2012;33(17):2197-205. DOI:10.1093/eurheartj/ehs136.

9. Campbell SM, Fuat A, Summerton N, Lancaster N, Hobbs FR. Diagnostic triage and the role of natriuretic peptide testing and echocardiography for suspected heart failure: an appropriateness ratings evaluation by UK GPs. *British Journal of General Practice*. 2011;61(588):427-35. DOI:10.3399/bjgp11x583218.

10. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical Utility of Three B-Type Natriuretic Peptide Assays for the Initial Diagnostic Assessment of New Slow-Onset Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2011;17(9):729-34. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.04.013.
11. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-327. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016; 37(27):2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
13. Doust J. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ*. 2005;330(7492):625-30. DOI:10.1136/bmj.330.7492.625.
14. Miller W, Hartman K, Grill D, Struck J, Bergmann A, Jaffe A. Serial measurements of midregion proANP and copeptin in ambulatory patients with heart failure: incremental prognostic value of novel biomarkers in heart failure. *Heart*. 2011;98(5):389-94. DOI:10.1136/heartjnl-2011-300823.
15. von Haehling S, Jankowska EA, Morgenthaler NG, Vassanelli C, Zanolla L, Rozentryt P, Filippatos GS, Doehner W, Koehler F, Papassotiriou J, Kremastinos DT, Banasiak W, Struck J, Ponikowski P, Bergmann A, Anker SD. Comparison of Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide With N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Predicting Survival in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(20):1973-80. DOI:10.1016/j.jacc.2007.08.012.
16. Pascual-Figal D, Ordoñez-Llanos J, Tornel P. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients With Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(23):2174-2179. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.041.
17. Broch K, Ueland T, Nymo SH, Kjekshus J, Hulthe J, Muntendam P, McMurray JJ, Wikstrand J, Cleland JG, Aukrust P, Gullestad L. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(3):268-77. DOI:10.1093/eurjhf/hfs006.
18. Rehman S, Mueller T, Januzzi J. Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(18):1458-65. DOI:10.1016/j.jacc.2008.07.042.
19. Schmitter D, Cotter G, Voors A. Clinical use of novel biomarkers in heart failure: towards personalized medicine. *Heart Failure Reviews*. 2014;19:369-81. DOI 10.1007/s10741-013-9396-5.
20. Calvier L, Miana M, Reboul P, Cachofeiro V, Martinez-Martinez E, de Boer RA, Poirier F, Lacolley P, Zannad F, Rossignol P, López-Andrés N. Galectin-3 Mediates Aldosterone-Induced Vascular Fibrosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2012;33(1):67-75. DOI:10.1161/atvbaha.112.300569.
21. Sherwi N, Merali S, Wong K. Personalizing biomarker strategies in heart failure with galectin-3. *Future Cardiology*. 2012;8(6):885-94.
22. Lala R, Puschita M., Darabantiu D, Pilat L. Galectin-3 in heart failure pathology - another brick in the wall? *Acta Cardiologica*. 2015;70(3):323-31.
23. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL, van Veldhuisen DJ. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Annals of Medicine*. 2011;43(1):60-8. DOI:10.3109/07853890.2010.538080.
24. Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clinical Research in Cardiology*. 2010;99(5):323-8. DOI:10.1007/s00392-010-0125-y.
25. Van der Velde AR, Gullestad L, Ueland T. Prognostic Value of Changes in Galectin-3 Levels Over Time in Patients With Heart Failure Data From CORONA and COACH. *Circulation*. 2013;127:219-26.
26. Kempf T, Wollert K. Growth-Differentiation Factor-15 in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2009;5(4):537-47. DOI:10.1016/j.hfc.2009.04.006.
27. Kempf T, von Haehling S, Peter T, Allhoff T, Ciccoira M, Doehner W, Ponikowski P, Filippatos GS, Rozentryt P, Drexler H, Anker SD, Wollert KC. Prognostic Utility of Growth Differentiation Factor-15 in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(11):1054-60. DOI:10.1016/j.jacc.2007.04.091.
28. Anand IS, Kempf T, Rector TS, Tapken H, Allhoff T, Jantzen F, Kuskowski M, Cohn JN, Drexler H, Wollert KC. Serial Measurement of Growth-Differentiation Factor-15 in Heart Failure: Relation to Disease Severity and Prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation*. 2010;122(14):1387-95. DOI:10.1161/circulationaha.109.928846.
29. Masson S, Anand I, Favero C, Barlera S, Vago T, Bertocchi F, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Cohn JN, Latini R. Serial Measurement of Cardiac Troponin T Using a Highly Sensitive Assay in Patients With Chronic Heart Failure: Data From 2 Large Randomized Clinical Trials. *Circulation*. 2011;125(2):280-8. DOI:10.1161/circulationaha.111.044149.
30. de Antonio M, Lupon J, Galan A, Vila J, Urrutia A, Bayes-Genis A. Combined use of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide improves measurements of performance over established mortality risk factors in

chronic heart failure. *American Heart Journal*. 2012;163(5):821-8. DOI:10.1016/j.ahj.2012.03.004.

31. Lupon J, De Antonio M, Galan A, Vila J, Zamora E, Urrutia A, Bayes Genis A. Combined use of the novel biomarkers high sensitivity troponin T and ST-2 for heart failure risk stratification vs conventional assessment. *Mayo Clinic Proceedings*. 2013;88:234-43.

32. Ky B, French B, Levy WC, Sweitzer NK. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure. *Circulation. Heart Failure*. 2012;5:183-90.

33. Bayes-Genis A, Richards AM, Maisel AS, Mueller C, Ky B. Multimarker testing with ST-2 in chronic heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2015; 115(suppl):75B-80B.

34. Ahmad T, Fiuzat M, Neely B, Neely ML, Pencina MJ, Kraus WE, Zannad F, Whellan DJ, Donahue MP, Piña IL, Adams KF, Kitzman DW, O'Connor CM, Felker GM. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode death in patients with chronic heart failure. *JACC. Heart Failure*. 2014;2(3):260-8.

35. Piper S, Sherwood R, Amin-Youssef G, Shah A, McDonagh T. Serial soluble ST2 for the monitoring of pharmacologically optimised chronic stable heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2015;178:284-91. DOI:10.1016/j.ijcard.2014.11.097.

36. Aldous S, Richards A, Troughton R, Than M. ST2 Has Diagnostic and Prognostic Utility for All-Cause Mortality and Heart Failure in Patients Presenting to the Emergency Department With Chest Pain. *Journal of Cardiac Failure*. 2012;18(4):304-10. DOI:10.1016/j.cardfail.2012.01.008.

37. Li P, Luo Y, Chen YM. B-type natriuretic peptide-guided chronic heart failure therapy: a meta-analysis of 11 randomised controlled trials. *Heart Lung Circulation*. 2013;22:852-860.

38. Cowie MR. BNP-guided therapy for chronic heart failure: anything more than just an attractive concept? *European Heart Journal*. 2014; 35(23):1507-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu134.

39. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, Pfisterer M, Eurlings LW, Erntell H, Persson H, O'Connor CM, Moertl D, Karlström P, Dahlström U, Gaggin HK, Januzzi JL, Berger R, Richards AM, Pinto YM, Nicholls M. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *European Heart Journal*. 2014;35:1559-67.

40. Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, Prastaro M, Gambardella F, Rengo G, Leosco D, Perrone-Filardi P. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials. *PLoS ONE*. 2013;8: e58287.

41. Deberadinis B, Januzzi JL. Use of biomarkers to guide outpatient therapy of heart failure. *Current Opinion in Cardiology*. 2012;27:661-8.

42. Laramie P, Wonderling D, Swain S, Al-Mohammad A, Mant J. Cost-effectiveness analysis of serial measurement of circulating natriuretic peptide concentration in chronic heart failure. *Heart*. 2013;99:267-71.

43. Maeder MT, Rickenbacher P, Rickli H, Abbuhl H, Gutmann M, Erne P, Vuilliminet A, Peter M, Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP. N-terminal pro brain natriuretic peptide-guided management

in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the Trial of Intensified vs. standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure (TIME-CHF). *European Journal of Heart Failure*. 2013;15:1148-56.

44. Brunner-La Rocca HP, Eurlings L, Richards AM, Januzzi JL, Pfisterer ME, Dahlström U, Pinto YM, Karlström P, Erntell H, Berger R, Persson H, O'Connor CM, Moertl D, Gaggin HK, Frampton CM, Nicholls MG, Troughton RW. Which heart failure patients profit from natriuretic peptide guided therapy? A meta-analysis from individual patient data of randomized trials. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(12):1252-61. DOI: 10.1002/ehjhf.401.

45. Simioniuc A, Carluccio E, Ghio S, Rossi A, Biagioli P, Rebol-di G, Galeotti GG, Lu F, Zara C, Whalley G, Temporelli PL, Dini FL. Echo and natriuretic peptide guided therapy improves outcome and reduces worsening renal function in systolic heart failure: An observational study of 1137 outpatients. *International Journal of Cardiology*. 2016;224:416-23. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.09.034.

46. McLellan J, Heneghan CJ, Perera R, Clements AM, Glasziou PP, Kearley KE, Pidduck N, Roberts NW, Tyndel S, Wright FL, Bankhead C. B-type natriuretic peptide-guided treatment for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;12:CD008966. DOI: 10.1002/14651858.CD008966.pub2. [Epub ahead of print]

47. Lopez-Andrés N, Rossignol P, Iraqi W, Fay R, Nuée J, Ghio S, Cleland JG, Zannad F, Lacolley P. Lopez-Andrés N, Rossignol P, Iraqi W, Fay R, Nuée J, Ghio S, Cleland JG, Zannad F, Lacolley P. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(1):74-81. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr151.

48. Skali H, Gerwien R, Meyer TE, Snider JV, Solomon SD, Stolen CM. Soluble ST2 and Risk of Arrhythmias, Heart Failure, or Death in Patients with Mildly Symptomatic Heart Failure: Results from MADIT-CRT. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2016;9(5-6):421-8. DOI 10.1007/s12265-016-9713-1.

49. Bayes-Genis A. ST2-Based Precision Medicine in Device Management: the Next Frontier Beyond MADIT-CRT? *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2016;9(5-6):419-20. DOI 10.1007/s12265-016-9715-z.

50. Collins FS, Varmus HA. New initiative on precision medicine. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372:793-5.

Сведения об авторах

Медведева Елена Александровна, Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова; адрес: Российская Федерация, 197341 г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова 2; тел.: +79319632878; e-mail: elena5583@mail.ru

Information about the authors

Medvedeva Elena Alexandrovna, Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Address: 2 Akkuratova Str., St. Petersburg, Russian Federation 197341; Phone: +79319632878; e-mail: elena5583@mail.ru

Поступила 15.03.2017 г.
Принята к печати 11.08.2017 г.