

**А.М. Алиева*¹, Е.В. Резник¹, Э.Т. Гасанова¹,
И.В. Жбанов², И.Г. Никитин¹**

¹ — Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² — Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

A.M. Aliyeva*¹, E.V. Reznik¹, E.T. Hasanova¹, I.V. Zhbanov², I.G. Nikitin¹

¹ — Department of Hospital Therapy № 2 of the Faculty of Medicine of the Federal State Educational Institution Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² — Federal State Scientific Institution «Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky», Moscow, Russia

CLINICAL VALUE OF BLOOD BIOMARKERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Резюме

У больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) широко изучаются различные лабораторные биохимические маркеры — биомаркеры, такие как натрийуретические пептиды (НУП), растворимый ST2 рецептор, копеппин, галектин-3. Европейское общество кардиологов при подозрении на СН рекомендует определять уровень НУП в крови и использовать его повышение в качестве одного из обязательных критериев диагностики при ХСН с промежуточной (средней) и сохраненной (сохранной) фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Динамика концентрации НУП может быть отражением эффективности проводимой терапии и необходимости титрации дозы лекарственных препаратов. Неприлизин разрушает НУП, но не разрушает их предшественники, в т.ч. NT-proBNP. Поэтому его целесообразно использовать в качестве маркера терапевтической эффективности и прогноза при применении ингибиторов неприлизина, которые входят в состав новой группы лекарственных препаратов АРНИ (препарат сакубитрил/валсартан). ST2 представляет собой рецептор белковой природы к интерлейкину-33 (ИЛ-33). Трансмембранная форма ST2 (ST2L) связывается с ИЛ-33 и образует комплекс ИЛ-33/ST2L, который обладает кардиопротективным действием, препятствует развитию гипертрофии миокарда, фиброза и апоптоза. Растворимый ST2 рецептор (sST2) является «ловушкой» для ИЛ-33 и нивелирует защитные эффекты комплекса ИЛ-33/ST2L, что приводит к гипертрофии и фиброзу миокарда, дилатации камер и снижению сократительной способности сердца. Он может рассматриваться как маркер неблагоприятного прогноза при СН, однако он не является специфичным. Копептин является частью предшественника аргинин-вазопрессина, или антидиуретического гормона (АДГ), играющего важную роль в патогенезе ХСН. Поскольку АДГ имеет короткий период полужизни и нестабилен вне организма, копеппин в настоящее время активно исследуется. Его уровень повышается при декомпенсации ХСН, взаимосвязан с функциональным классом (ФК) ХСН. Комбинированное измерение концентрации копеппина и НУП может улучшить стратификацию риска у пациентов с ХСН. Галектин-3 — пептид, который стимулирует активацию фибробластов и развитие фиброза. Он увеличивается у больных с СН, связан с тяжестью состояния, систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ, прогнозом. В настоящее время НУП являются общепризнанными биомаркерами, которые могут и должны применяться в повседневной клинической практике. Для доказательства необходимости широкого использования других биомаркеров необходимы дополнительные исследования.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, биомаркеры, биохимический анализ крови, инфаркт миокарда, натрийуретические пептиды, мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP, растворимый ST2 рецептор, копеппин, галектин-3, прогноз, стратификация риска, диагностика, лечение, ведение

Для цитирования: Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., Жбанов И.В., Никитин И.Г. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(5): 333-345. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345

*Контакты/Contacts. E-mail: amisha_alieva@mail.com

Abstract

Biomarkers (various laboratory biochemical markers), such as natriuretic peptides (NP), soluble ST2 receptor, copeptin, galectin-3, are widely studied in patients with chronic heart failure (CHF). The European Society of Cardiology recommends the determination of blood NP level in suspicion of HF and its use as one of the mandatory diagnostic criteria for CHF with preserved and mid-range ejection fraction. Dynamics of NP concentration may be predictor of the effectiveness of the therapy and the necessity of the titration of the dose of HF drugs. Nephilysin destroys NP, but does not destroy their precursors, including NT-proBNP. Therefore, it is necessary to use NT-proBNP as a marker of therapeutic efficacy and prognosis when using neprilysin inhibitors (sacubitril). ST2 is a protein receptor for interleukin-33 (IL-33). The transmembrane ST2 (ST2L) binds to IL-33 and forms the IL-33/ST2L complex, which has a cardioprotective effect, prevents the development of myocardial hypertrophy, fibrosis and apoptosis. The soluble ST2 receptor (sST2) is a "trap" for IL-33 and neutralizes the protective effects of the IL-33/ST2L complex, which leads to hypertrophy and fibrosis of the myocardium, dilatation of the chambers and reduction of the contractility of the heart. It can be considered as a marker of unfavorable prognosis in heart failure, but it is not specific. Copeptin is a part of the arginine-vasopressin, or antidiuretic hormone, precursor which plays an important role in the pathogenesis of CHF. Since arginine-vasopressin has a short half-life and is unstable outside the body, copeptin is being actively investigated. Its level increases during the CHF decompensation and relates with the functional class of CHF. A combined measurement of the concentration of copeptin and NP may improve the risk stratification in CHF patients. Galectin-3 is a peptide that stimulates the activation of fibroblasts and the development of fibrosis. It increases in CHF patients and is associated with the severity of the condition, systolic and diastolic LV dysfunction and prognosis. Currently, NP are the best biomarkers that can and should be used in routine clinical practice. To prove the need for widespread use of other biomarkers, additional research is needed.

Key words: chronic heart failure, biomarkers, biochemical blood test, myocardial infarction, natriuretic peptides, brain natriuretic peptide, NT-proBNP, soluble ST2 receptor, copeptin, galectin-3, prognosis, risk stratification, diagnosis, treatment, management

For citation: Alieva A.M., Reznik E.V., Gasanova E.T., Zbanov I.V., Nikitin I.G. STUDYING OF COMORBID PATHOLOGY AT THE 2 TYPES DIABETES AS THE COMPLICATION OF THE METABOLIC SYNDROME. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(5): 333-345. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345

CNP — С-тип НУП, DNP — D-тип НУП, NT-proANP — N-терминальный предсердный натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-терминальный мозговой натрийуретический пептид, АВП — аргинин-вазопрессин, АДГ — антидиуретический гормон, АДГ — антидиуретический гормон, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, ВСС — внезапная сердечная смерть, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкины, ИЛ-33 — интерлейкин-33, МНУП — мозговой натрийуретический пептид, НУП — натрийуретические пептиды, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ПНУП — предсердный натрийуретический пептид, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, Эхо-КГ эхокардиографическое исследование

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — является следствием многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), одним из заключительных этапов сердечно-сосудистого континуума [1, 2]. ХСН — состояние, сопровождающееся значительным ухудшением качества и сокращением продолжительности жизни больного [1, 2]. Распространенность ХСН в популяции довольно высока. По данным эпидемиологических исследований в Российской Федерации, она составляет 7-10%. Кроме того, распространенность ХСН увеличивается с возрастом: от 1% людей в возрастной группе от 50 до 59 лет, до 10% у тех, кому более 80 лет [3]. Согласно данным Фрамингемского исследования, пятилетняя выживаемость после появления клинической симптоматики ХСН составляет всего 25% у мужчин и лишь 38% у женщин [4].

Поскольку клинические проявления ХСН недостаточно специфичны, а при проведении эхокардиографического исследования (Эхо-КГ) не всегда удается выявить диагностически значимые изменения, то при подозрении на ХСН в качестве альтернативного диагностического подхода возможно определение в крови лабораторных биохимических маркеров — биомаркеров, среди которых в настоящее время известны натрийуретические пептиды, растворимый ST2 рецептор, копеппин, галектин-3 [5].

Они являются предметом рассмотрения в данном обзоре.

Натрийуретические пептиды

Одними из главных биомаркеров при ХСН являются натрийуретические пептиды (НУП) [6]. Значение НУП при ХСН изучено в многочисленных исследованиях, в связи с чем Европейское общество кардиологов рекомендует определять НУП в крови при подозрении на ХСН (Рисунок 1) и использовать повышение концентрации как критерий диагностики при ХСН с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), Таблица 1. НУП — семейство родственных пептидов, включающее предсердный натрийуретический пептид (atrial natriuretic peptide, А-тип, ANP, ПНУП), мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide, В-тип НУП, BNP, МНУП), а также позднее идентифицированные С-тип НУП (CNP) и D-тип НУП (DNP). Основной причиной повышения выработки НУП является объемная перегрузка полостей сердца [8, 9].

Объединить НУП в одну группу позволяет сходная молекулярная структура. Для них характерно наличие кольцеобразного аминокислотного ядра,

N-аминного и C-карбоксильного фрагментов. Различие между всеми НУП обеспечивается за счет разного количества аминокислот, входящих в их состав. А- и В-типы НУП синтезируются в организме в виде неактивных прогормонов [10, 11]. Протеазы обеспечивают их расщепление на два фрагмента: активный C-концевой и неактивный N-концевой. C-концевые фрагменты, имеющие активность, являются собственно гормонами — это и есть ПНУП и МНУП. N-концевые фрагменты — это N-терминальный предсердный (англ. N-terminal pro-A-type natriuretic peptide, или NT-proANP) и N-терминальный мозговой натрийуретические пептиды (англ. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, или NT-proBNP), неактивные, имеют диагностическое значение [10, 11, 12].

Хотя современные лабораторные технологии дают возможность определять все три НУП, определение BNP и его предшественника NT-proBNP имеет ряд преимуществ. Недостатком ANP является то, что он больше подвержен влиянию таких факторов, как физическая нагрузка, изменение положения тела, и имеет меньший период полураспада, который у активного ANP составляет всего 3–4 минуты. CNP может рассматриваться в качестве маркера, преимущественно, дисфункции эндотелия.

Рецепторы к НУП имеются в головном мозге, сосудистом русле, почках, надпочечниках и легких [10, 11, 12]. Под действием НУП происходит расширение приносящих и сужение выносящих артериол, увеличение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Также НУП ингибируют реабсорбцию натрия и воды, вызванную действием ангиотензина II на проксимальные каналцы, препятствуют действию антидиуретического гормона (АДГ) на кортикальные отделы собирательных тру-

бочек и ингибируют реабсорбцию натрия в медулярных отделах собирательных трубочек, тем самым увеличивают натрийурез и диурез, снижают преднагрузку. Кроме того, они ингибируют секрецию ренина, альдостерона, подавляют активность симпатической нервной системы, способствуют снижению активности процессов пролиферации и гипертрофии [10, 11, 12].

Нормальные значения НУП в сыворотке крови обладают определенной вариабельностью вследствие возрастной и половой специфичности: их концентрация повышается с возрастом и выше у женщин [13]. У 90% молодых здоровых субъектов BNP <25 пг/мл; NT-proBNP ≤70 пг/мл. Для пациентов с компенсацией ХСН верхняя граница нормальных значений для BNP составляет 35 пг/мл и для NT-proBNP соответствует 125 пг/мл; при острой декомпенсации СН максимально допустимые значения составляют 100 пг/мл и 300 пг/мл соответственно, также для ANP оптимальное значение — <120 пмоль/л [14, 15]. Перечисленные диагностические значения применяются как при СН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНнФВ), так и при СН с сохраненной (ХСНсФВ) и промежуточной (ХСНпФВ) ФВ ЛЖ [14, 15].

Впервые продемонстрировал увеличение концентрации ANP в крови при выраженной ХСН Burnett J. в 1986 г [16]. Немного позднее Mukoyama M. et al. при обследовании больных СН различного генеза доказали прямую взаимосвязь уровня МНУП и функционального класса (ФК) ХСН [17]. В настоящее время широко рекомендовано использование определения BNP и NT-proBNP с целью диагностики и оценки тяжести СН [18]. Оба биомаркера при этом имеют примерно равную чувствительность и специфичность [19, 20].

Таблица 1. Критерии диагностики ХСН [1, 2, 7]
Table 1. Criteria for diagnosis of CHF [1, 2, 7]

Критерии/Criteria	СНнФВ/ HF _r EF	СНпФВ/ HF _m rEF	СНсФВ/ HF _p rEF
1 Клиника/ Clinical symptomatic	Симптомы и/или признаки СН*/ Symptoms and/or signs of heart failure*	Симптомы и/или признаки СН*/ Symptoms and/or signs of heart failure*	Симптомы и/или признаки СН*/ Symptoms and/or signs of heart failure*
2 ФВ ЛЖ/ LV EF	<40%	40-49%	≥50%
3 НУП/ NP		↑ НУП**/↑ NP**	↑ НУП**/↑ NP**
4 ЭХО-КГ/ ECHO		а. Структурные изменения сердца (ГЛЖ, дилатация ЛП) и/или б. ДД/ Structural changes in the heart (LVH, dilation of LA) and / or b. DD	а. Структурные изменения сердца (ГЛЖ, дилатация ЛП) и/или б. ДД/ Structural changes in the heart (LVH, dilation of LA) and / or b. DD
Количество критериев, необходимое для диагностики/ Number of criteria for diagnosis	2 критерия/ 2 Criteria	4 критерия/ 4 Criteria	4 критерия/ 4 Criteria

* — признаки могут не наблюдаться на ранних стадиях СН и у пациентов, леченных диуретиками; ** — BNP >35 пг/мл и/или NT-proBNP >125 пг/мл; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с низкой (сниженной) ФВ ЛЖ, ХСНпФВ, или ХСНсФВ, — ХСН с промежуточной (средней) ФВ ЛЖ, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ; НУП — натрийуретический пептид, BNP — мозговой НУП (МНУП), NT-proBNP — N-терминальный фрагмент МНУП, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ДД — диастолическая дисфункция
* — Symptoms and / or signs may not be observed in the early stages of HF and in patients treated with diuretics; ** — BNP > 35 pg / ml and / or NT-proBNP > 125 pg / ml; LV EF — left ventricular ejection fraction, HF_rEF — heart failure (HF) with low (decreased) LV EF, HF_mrEF — HF with middle range (intermediate) LV EF, HF_prEF — HF with preserved LV EF; NP—natriuretic peptide, BNP—brain NUP, NT-proBNP—N-terminal fragment of BNP, LVH — left ventricular hypertrophy, LA — left atrium, DD—diastolic dysfunction

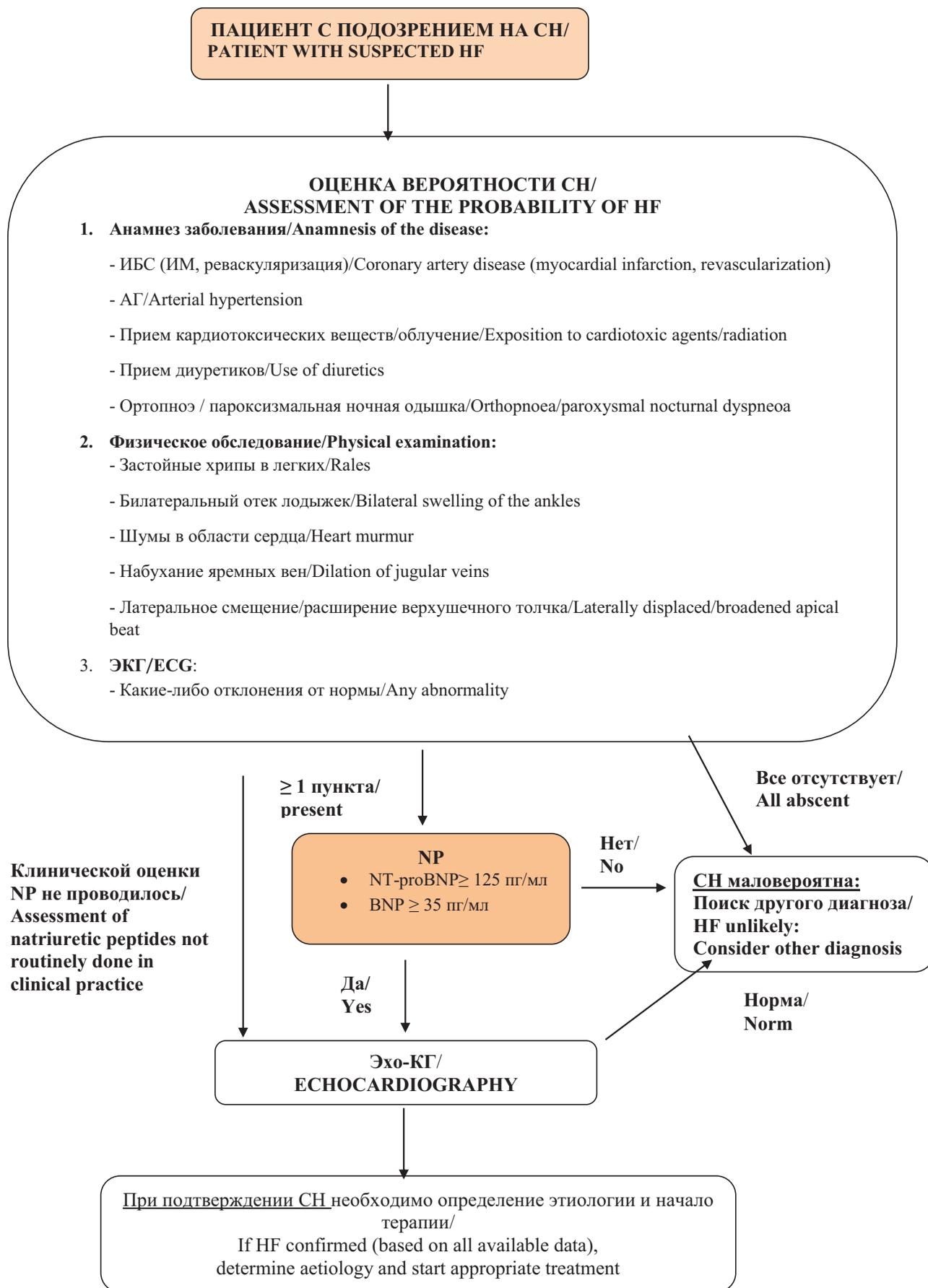


Рисунок 1. Алгоритм диагностики ХСН [1, 2]
Figure 1. Algorithm for the diagnosis of CHF [2]

Определение уровня НУП у пациентов с подозрением на СН как при остром, так и неостром начале заболевания является тестом исключения. Нормальный уровень НУП у не леченого пациента практически исключает значимую СН, делая ненужным выполнение дополнительных методов исследования (Рисунок 1) [21].

Morwani J. et al. первыми доказали, что уровень BNP статистически достоверно отличается в группах больных с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) со сниженной ФВ ЛЖ и субъектов с относительно сниженной и нормальной ФВ ЛЖ в сравнении с людьми без патологии сердца [22]. Аналогичные данные получены и в исследовании Davidson N. et al. [23]. В дальнейших работах также была подтверждена обратная корреляционная связь уровня NT-proBNP и ФВ ЛЖ [48, 21].

Fattah E. et al. обнаружили статистически достоверную положительную взаимосвязь уровня BNP и степени тяжести митральной недостаточности по данным эхокардиографии (Эхо-КГ) [24].

В работе McDonagh T.A. et al., в которую методом случайной выборки было включено 1 252 больных разных возрастных групп, показано, что распространенность систолической дисфункции ЛЖ по данным трансторакальной Эхо-КГ в обследованной группе составила более 3%. Чувствительность и специфичность повышения уровня BNP более 17,9 пг/мл для выявления систолической дисфункции ЛЖ, среди обследованных составила 77% и 87% соответственно, отрицательное предсказательное значение — 97,5%. В подгруппе больных возрастной когорты старше 55 лет с ишемической болезнью сердца (ИБС), в которой частота диастолической дисфункции ЛЖ оказалась 12,1%, чувствительность теста 92%, специфичность — 72%, а отрицательное предсказательное значение — 98,5% [25].

В исследовании Александрова Е.В. была выявлена сильная прямая корреляция между временем замедления раннего диастолического кровотока при Эхо-КГ и уровнем BNP крови, при этом показано, что вероятность точного прогноза составляет более 98% [26].

Данные диагностического обследования 1 586 пациентов с предполагаемой СН (The Breathing Not Properly Multinational Study) дали следующие результаты: для уровня BNP 100 пг/мл чувствительность составила 90%, специфичность — 76%, положительное и отрицательное прогностическое значение 79 и 89% соответственно, диагностическая точность — 83% [27].

Согласно результатам британского исследования Natriuretic Peptide Study, для NT-proBNP 125 нг/мл положительное и отрицательное прогностическое значение составляет 0,44 и 0,97 соответственно, а для уровня BNP 100 пг/мл — 0,59 и 0,87 соответственно [28].

В исследование Aspromonte N. et al. было включено 357 лиц с наличием или отсутствием СН. В группе

больных ХСН концентрация BNP в среднем составила 469 пг/мл, а группе без признаков дисфункции ЛЖ — 43 пг/мл. В ходе статистического анализа пациенты с диагностированной СН были разделены на 3 подгруппы: с наличием диастолической дисфункции, систолической дисфункции, а также с сочетанной дисфункцией ЛЖ. Соответственно в этих трех подгруппах концентрация BNP составила в среднем 373, 550 и 919 пг/мл соответственно. Для уровня BNP 80 пг/мл чувствительность составила 84%, а специфичность — 91% [29].

В англо-американском исследовании по определению уровня BNP у пациентов с остро возникшим приступом удушья было показано, что повышение его концентрации с высокой степенью вероятности свидетельствует в пользу одышки кардиального генеза. Исследователи отметили, что для верификации нарушения функции сердца в таких условиях имеет значение достаточно высокий показатель BNP (более 300 пг/мл), в то время как умеренный его рост (100-200 пг/мл) встречается и при других патологических состояниях, сопровождающихся одышкой [30, 31].

Было также установлено, что мониторинг динамики пептида и его предшественника имеет более высокую информативную ценность для верификации давления в полостях сердца, чем установка катетера Сван-Ганца [32, 33].

Кроме первичной диагностики, обсуждается также использование определения уровня BNP и NT-proBNP с целью оценки прогноза и эффективности терапии. Так, высокая концентрация BNP связана с плохим прогнозом, а снижение его уровня коррелирует с лучшим прогнозом [33]. В то же время ряд крупных исследований, оценивавших эффективность усиления терапии с целью снижения уровня BNP, дали противоречивые результаты, что не позволяет на настоящий момент широко рекомендовать коррекцию лечения на основании динамики уровня BNP [32].

Исследования SAVE и CONSENSUS II продемонстрировали, что уровень BNP — значимый фактор прогноза, указывающий на риск рецидива острого ИМ, развития СН и смерти не только у больных с ИМ, но и у пациентов с нестабильной стенокардией [35].

Gong H. et al. у больных с различной кардиальной патологией выявили, что BNP не только достоверно коррелировал с клиническими данными и показателями трансторакальной ЭХО-КГ, но и являлся сильнейшим независимым предиктором внезапной сердечной смерти (ВСС) [36].

В работе Daniels L. et al. показано, что рост концентрации NT-proBNP более 300 пг/мл в сочетании с умеренной или тяжелой диастолической дисфункцией ЛЖ, либо изолированное повышение NT-proBNP более 600 пг/мл, либо повышение BNP более 100 пг/мл статистически значимо ухудшало прогноз [37].

Влияние уровня NT-proBNP на вероятность развития ВСС продемонстрировано в масштабном популяционном исследовании Cardiovascular Health Study. В нем участвовали 5 447 больных старшей возрастной категории, у которых было зарегистрировано 289 случаев ВСС за среднее время наблюдения более 12 лет. Повышенный уровень NT-proBNP статистически достоверно коррелировал со смертностью независимо от других факторов риска [38]. Интересны данные российского клинического исследования, проведенного в НИИ Кардиологии г. Томска, в котором убедительно показана достоверная взаимосвязь повышенного уровня NT-proBNP с формированием постинфарктного ремоделирования миокарда со сниженной сократительной способностью ЛЖ, а также с повышенной миокардиально-артериальной жесткостью, рассчитанной по критерию сердечно-сосудистого сопряжения Ea/Es. В исследование было включено 140 пациентов в возрасте по медиане 60 лет с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с ХСН II–IV ФК по NYHA, развившейся на фоне постинфарктной и (или) ишемической дисфункции миокарда ЛЖ. Повышение уровня отношения Ea/Es > 1,29 у пациентов с ХСН III–IV ФК наряду с увеличением концентрации в крови NT-proBNP более 303,4 пг/мл характеризовалось прогностически неблагоприятным течением заболевания [39].

Richards M. впервые предположил, что у пациентов с ХСН II–III ФК подбор терапии под контролем BNP является более точным, чем на основании клинических показателей [40].

В исследовании IMPRESS (Inhibition of Metalloproteinase in a Randomized Exercise and Symptoms Study in Heart Failure) продемонстрировано статистически достоверное снижение НУП на фоне клинически эффективных доз ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) через год и два с момента начала медикаментозной терапии [41].

Аналогичные данные получены и в ходе экспериментальной работы Tang S., Peng D. по изучению фармакологических свойств валсартана и беназеприла у больных СН [42].

Если данные исследований по изучению ИАПФ и АРА II идентичны, то результаты влияния бета-адреноблокаторов на уровень НУП весьма противоречивы. Ряд работ свидетельствует о его снижении при назначении бета-блокаторов. В частности, Андреев Д.А. и соавт. пришли к выводу, что перевод больных с умеренно выраженной СН с терапии так называемыми «нерекомендованными» к назначению при данной патологии бета-блокаторами на биспролол сопровождалось улучшением клинического статуса, качества жизни, инотропной функции сердца и снижением уровня NT-proBNP у пациентов с изначально более высокими его значениями, независимо от снижения частоты сердечных сокращений [43].

Однако имеются и данные о росте уровня НУП под влиянием препаратов данной фармакологической группы. Например, результаты новозеландского исследования продемонстрировали, что через 6 недель от начала лечения метопрололом у 60 пациентов с СН высоких ФК и ФВ < 40% было зафиксировано статистически достоверное увеличение BNP, NT-proBNP, ANP и NT-proANP [44].

Весьма похожие данные представлены в недавно опубликованной работе Broch K. по изучению влияния метопролола на уровень NT-proBNP у пациентов с ХСН I–II ФК [45].

Исследование TIME-CHF является до настоящего времени одним из самых крупных многоцентровых (n=499) исследований [46]. В него были включены пожилые пациенты с диагностированной ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ ≤ 45%. Больные имели в анамнезе госпитализацию по поводу декомпенсации СН в течение последних 10–12 месяцев и исходный уровень NT-proBNP более 400 пг/мл для пациентов моложе 75 лет, или более 800 пг/мл для больных старше 75 лет. Протокол включил больных как со сниженной, так и с сохранной ФВ ЛЖ. Целевыми уровнями NT-proBNP обозначены концентрации гормона ниже 400 пг/мл или 800 пг/мл (соответственно возрасту). После 1,5 лет стандартной комплексной терапии значимых различий в группах по влиянию на выживаемость не было (ОР 0,91 при 95% ДИ 0,72–1,14, p=0,39). Несмотря на значимо более частое изменение терапии в группе МНУП не было выявлено межгрупповых отличий в изменении ФК ХСН и концентрации маркера. Дальнейший статистический анализ в зависимости от возраста больных продемонстрировал, что у лиц возрастной группы моложе 75 лет лечение под контролем НУП приводит к уменьшению летальности (ОР 0,42 при 95% ДИ 0,24–0,75, p=0,002) и госпитализаций по причине декомпенсации СН. В то же время, у больных старше 75 лет эффективности данной тактики терапии выявлено не было, а также в этой группе чаще встречалось чрезмерное снижение уровня АД и явления почечной недостаточности — 10,5% против 5,5% у больных, находившихся на стандартном лечении [46].

Согласно результатам российского исследования Скворцова А.А. и соавт, длительное лечение больных с использованием мониторинга концентрации НУП снижает частоту декомпенсации ХСН и летальности от ССЗ по сравнению со стандартной терапией, и статистически достоверно эффективнее влияет на изменение качества жизни, клинического, функционального состояния и параметров стандартной Эхо-КГ [47].

Следует заметить, что неприлизин разрушает ANP, BNP и CNP, но не разрушает NT-proBNP. Поэтому при применении ингибиторов неприлизина, которые входят в состав новой группы лекарственных препаратов АРНИ (препарат сакубитрил/валсартан) увеличиваются концентрации и эффекты ANP, BNP и CNP, тогда как концентрация NT-proBNP

Таблица 2. Причины повышения натрийуретических пептидов (НУП) [1, 2, 18]
Table 2. Causes of increased natriuretic peptides (NUP) [1, 2, 18]

Кардиологические/ Cardiological	Некардиологические/ Non-cardiological
Сердечная недостаточность/Heart failure	Пожилой возраст/ Elderly age
Острый коронарный синдром/Acute coronary syndrome	Ишемический инсульт/ Ischemic stroke
Тромбоэмболия легочной артерии/ Pulmonary embolism	Субарахноидальное кровоизлияние/ Subarachnoid haemorrhage
Миокардит/ Myocarditis	Нарушение функции почек/ Impaired renal function
Гипертрофия левого желудочка/Left ventricular hypertrophy	Дисфункция печени (в основном при циррозе печени с асцитом)/ Dysfunction of the liver (mainly cirrhosis with ascites)
Гипертрофическая или рестриктивная кардиомиопатия/ Hypertrophic or restrictive cardiomyopathy	Тяжелые инфекции (в том числе тяжелая пневмония и сепсис)/ Severe infections (including severe pneumonia and sepsis)
Врожденные и приобретенные пороки сердца/ Congenital and acquired heart defects	Паранеопластический синдром/ Paraneoplastic syndrome
Предсердные и желудочковые тахикардии, в т.ч. фибрилляция предсердий/ Atrial and ventricular tachyarrhythmias, including atrial fibrillation	Хроническая обструктивная болезнь легких/ Chronic obstructive pulmonary disease
Кардиоверсия, разряды имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора/ Cardioversion, discharges of an implantable cardioverter-defibrillator	Обструктивное апноэ во сне/ Obstructive sleep apnea
Ушиб сердца/ Heart contusion	Легочная гипертензия/ Pulmonary hypertension
Хирургические вмешательства на сердце/ Surgical intervention on the heart	Анемия/ Anemia
Перикардит/ Pericarditis	Тяжелые метаболические и гормональные нарушения (например, тиреотоксикоз, диабетический кетоацидоз)/ Severe metabolic and hormonal disorders (eg, thyrotoxicosis, diabetic ketoacidosis)
Кардиотоксическое действие химиотерапии/ Cardiotoxic effect of chemotherapy	Сильные ожоги/ Severe burns

не растет вследствие ингибирования неприлизина и сохраняет свое значение как маркер терапевтической эффективности и прогноза [50].

Таким образом, НУП на сегодняшний день являются общепризнанными маркерами СН, их высокая ценность в определении прогноза и стратификации риска больных СН неоднократно доказана в многочисленных клинических исследованиях. Их определение должно быть неотъемлемой частью диагностики ХСН, особенно с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ [1, 2]. Динамика их концентрации, главным образом, NT-proBNP, дает возможность судить об эффективности проводимой терапии и необходимости титрации дозы лекарственных препаратов. Однако из-за широкой вариабельности значений НУП, зависимости от возраста и пола и сопутствующей патологии (могут повышаться при остром коронарном синдроме, тромбоэмболии легочной артерии, ушибах сердца, после кардиоверсии, при инсульте, нарушении функции почек, циррозе печени, паранеопластическом синдроме, ХОБЛ, анемии, тяжелых инфекциях, ожогах, тиреотоксикозе, диабетическом кетоацидозе и др., Таблица 2), они не являются «идеальными» маркерами СН. В связи с этим высок интерес к изучению новых маркеров ХСН, которые способны отражать различные звенья патогенеза данного заболевания, к которым относятся растворимый ST2 рецептор, копептин, галектин-3.

Растворимый ST2 рецептор

ST2 представляет собой рецептор белковой природы, принадлежащий к семейству интерлейкинов (ИЛ). Он идентифицирован в двух основных формах: трансмембранной (ST2L) и растворимой (sST2) [49]. Трансмембранная форма (ST2L) связывается со своим природным лигандом, интерлейкином — 33 (ИЛ-33) и образует комплекс ИЛ-33/ST2L [49]. Известно, что данный комплекс обладает протективным действием в отношении кардиомиоцитов, испытывающих механическое напряжение вследствие гемодинамической нагрузки, препятствует развитию гипертрофии миокарда и обладает антифибротическим эффектом, а также препятствует апоптозу, тем самым защищая клетку от гибели [49, 50].

Растворимая форма обладает противоположным эффектом: циркулирующие в крови sST2 являются «ловушкой» для ИЛ-33, тем самым нивелируя защитные эффекты сигнальной системы ИЛ-33/ST2L, что приводит к гипертрофии и фиброзу миокарда, дилатации камер сердца и снижению контрактильной способности миокарда ЛЖ [49, 50].

Растущий интерес к изучению активности sST2 и ST2L в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) все чаще подталкивает практикующего

врача к оценке sST2 рецептора в качестве нового маркера сердечно-сосудистых событий (ССС) и неблагоприятных клинических исходов, прежде всего связанных с СН и ИБС [51].

Средняя нормальная концентрация sST2 — 18 нг/мл, концентрация выше 35 нг/мл свидетельствует о существовании повышенного риска ССС [51].

Впервые проходящее повышение уровней sST2 выявлено при развитии ИМ у мышей после перевязки коронарной артерии [52]. В дальнейшем проведено достаточное количество исследований по изучению sST2 в качестве биомаркера ХСН. В исследовании PRIDE, включившем 600 пациентов с одышкой, концентрация sST2 была взаимосвязана со степенью тяжести симптомов СН, ФК ХСН, ФВ ЛЖ и клиренсом креатинина. У больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ были более низкие концентрации sST2 в сравнении с пациентами с систолической дисфункцией. Кроме того, исследователи пришли к выводу, что концентрация sST2 служит строгим предиктором смертности при СН: в группе пациентов с уровнем маркера выше медианы, риск смерти возрастал более чем в 11 раз [53, 54].

В работе Shah R. показано, что высокие концентрации sST2 связаны с увеличением размера и снижением сократительной способности миокарда ЛЖ [55]. Кроме того, была продемонстрирована связь повышения уровня данного биомаркера с ФК СН. Средний уровень sST2 у больных I ФК составил 43,8 (18,4-200,0) нг/мл, II ФК — 36,5 (18,4-127,2) нг/мл, III ФК — 54,3 (21,5-200,0) нг/мл и IV ФК — 72,2 (25,4-200,0) нг/мл, $p < 0,05$ [55].

Mueller T. et al. при изучении концентраций sST2 у 137 больных при декомпенсации ХСН показали значимое повышение медианы концентрации маркера у умерших больных. Авторы пришли к выводу о том, что sST2 является строгим предиктором годовой смертности, не зависящим от других факторов [56].

В исследовании Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study изучалась роль ST2 в прогнозе СН у 1 345 больных ИБС. За период наблюдения, длившийся 9,8 лет, умерло 477 больных. В группе пациентов, имевших наибольшее содержание sST2, риск смерти был в 2 раза выше, чем в других группах [57]. В исследовании CLARITY-TIMI 28 было доказано, что независимо от уровня предшественника NT-proBNP, повышение концентрации sST2 является предиктором летальности от СН [58].

Alan H.V. et al. установили, что вариабельность sST2 у здоровых лиц более низкая по сравнению с НУП. Авторы продемонстрировали, что аналитическая вариабельность sST2 в течение 2-х месяцев была 4,2%, а биологическая индивидуальная вариабельность — 11% [59]. Исследователи доказали, что измерение данного маркера может использоваться для длительного мониторинга течения ХСН. Dieplinger et al. измерили биологическую вариабельность sST2

на протяжении 6 недель. Она составила 10,5%, что согласуется с исследованием Alan H.V. et al. [60].

Тем не менее, при всей высокой диагностической ценности sST2 не следует забывать, что его повышение также встречается и при ряде других заболеваний, таких как острые и хронические воспалительные, аутоиммунные заболевания и бронхиальная астма.

Копептин-производная форма аргинин-вазопрессина

Аргинин-вазопрессин (АВП), более известный как антидиуретический гормон (АДГ), является одним из ключевых гормонов, участвующих во многих физиологических и патофизиологических процессах, в особенности — в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза [61]. Про-АВП, являющийся предшественником АВП, образуется и в последующем высвобождается путем 2 эндокринных механизмов, взаимодействующих на уровне нейронов [61].

При первом механизме про-АВП продуцируется в крупноклеточных нейронах супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса. Во время аксонного транспорта к задней доле гипофиза про-АВП в процессе каскада ферментативных реакций превращается в АВП, нейрофизин II и копептин [61, 62]. Процесс завершается на уровне нейрогипофиза. Эти три белка впоследствии секретируются из нейрогипофиза под действием гемодинамической или осмотической стимуляции [62, 63].

При втором механизме предшественник АВП синтезируется в парвоцеллюлярных нейронах гипоталамуса, далее попадает в гипофизарную портальную систему и действует на клетки аденогипофиза [64].

В кровеносном русле АВП связывается с тремя рецепторами: сосудистым рецептором AV1R, почечным AV2R и нейроэндокринным AV3R. Для АВП наиболее распространенными и преобладающими являются рецепторы AV1R. Через рецепторы AV1R АВП индуцирует сосудосуживающий эффект за счет повышения уровня внутриклеточного кальция. Связывание АВП с рецепторами AV2R оказывает антидиуретическое действие. Оно связано с повышением синтеза аквапорина-2 в почках, который стимулирует повышение проницаемости собирательных трубочек для воды и усиление ее обратного всасывания. Кроме того, клетки эндотелия сосудов также содержат AV2R-рецепторы, играющие важную роль в механизмах свертывания крови. При их активации увеличивается уровень фактора фон Виллебранда, фактора VIII и активатора плазминогена в плазме [64]. Третий тип АВП-рецептора — AV3R — располагается в передней доле гипофиза и участвует в секреции адренокортикотропного гормона. Помимо связывания со специфическими рецепторами, АВП способен взаимодействовать с окситоциновыми и определенными пуринерги-

ческими рецепторами. Окситоциновые рецепторы локализируются в эндотелии сосудистой стенки, и взаимодействие с ними приводит к вазодилатирующему действию [64].

Определение АВП в крови имеет ряд трудностей: короткий период полураспада, быстрое его выведение из организма и нестабильность вне организма. В связи с перечисленными аспектами в последнее время идет активное исследование родственного аргинин-вазопрессину белка копептина, синтезируемого в эквивалентных вазопрессину количествах и отражающего его природу и активность в организме. Следует отметить, что копептин достаточно стабильный пептид, его концентрации сохраняются в крови в течение нескольких дней после забора крови [64].

Впервые копептин был выделен D. Holwerda в 1972 году из задней доли гипофиза свиньи [64]. Копептин — это гликозилированный белок с молекулярной массой 5000 Да из 39 аминокислот с лейцин-обогащенным сегментом. Данный пептид является С-терминальной частью провазопрессина (СТ-ргоAVP) и высвобождается вместе с АВП во время распада предшественника [65]. Уровень копептина в крови у здоровых людей составляет от 1 до 12 пмоль/л со средним значением <5 пмоль/л, при этом у лиц мужского пола определены более высокие значения пептида в сравнении с женщинами; разница в среднем значении гормона порядка 1 пмоль/л; диагностически значимого различия между концентрациями у разных возрастных групп не выявлено [64, 65]. Подобно АВП, концентрация копептина в плазме крови меняется в зависимости от изменения ее осмотического давления. Нормальный диапазон копептина отражает физиологическую секрецию АВП, необходимую для поддержания осмотического давления плазмы. Однако при тяжелых состояниях, таких как шок, сепсис, ССЗ, высвобождение АВП отражается резким увеличением копептина в плазме крови, что имеет высокое диагностическое и прогностическое значение [66].

В последние годы рядом исследователей было продемонстрировано клиническое значение данного гормона в качестве биомаркера ХСН. Vetrone F. и Santarelli S. обнаружили значимое повышение копептина у больных с декомпенсацией ХСН — 42 (0-905) пмоль/л, при компенсации ХСН медиана концентрации биомаркера составила 20 (0-887) пмоль/л [67]. В работах Silva Marques et al., Stephanie Neuhold отмечена взаимосвязь копептина с ФК СН [68,69]. Достаточное крупное исследование, включившее 577 больных с острой СН, доказало, что пациенты с уровнем гормона более 57 пмоль/л имели неблагоприятный прогноз в отношении смерти в течение 3-х месяцев [70]. Весьма важно обратить внимание на то, что комбинированное измерение концентрации копептина и НУП позволяет улучшить стратификацию риска у пациентов с ХСН [71].

Галектин-3

В настоящее время перспективным биомаркером диагностики и прогноза ХСН рассматривают галектин-3. Американской ассоциацией сердца галектин-3 был включен в клинический протокол по профилактике и лечению СН как маркер стратификации пациентов группы высокого риска возникновения неблагоприятных клинических событий [72].

Галектин-3 — это белок с молекулярной массой 26 кДа, принадлежащий семейству В-галактозид-связывающих протеинов [73]. Галектин-3 широко распространен в организме, благодаря наличию в своей структуре коллагеноподобного домена, пептид связывается с широким спектром протеинов экстрацеллюлярного матрикса. Галектин-3 экспрессируют макрофаги, остеокласты, фибробласты и нейтрофилы. Особенно важным является то, что этот пептид стимулирует активацию фибробластов и развитие фиброза в последующем за счет повышения активности коллагена и активации ростового фактора b. Данные процессы играют важнейшую роль в патогенезе СН, так как приводят к развитию ремоделирования сердца и прогрессированию дисфункции ЛЖ [74].

В настоящее время накоплена достаточная информация о роли галектина-3 в развитии ХСН, прогрессировании фиброза предсердий, ремоделировании полостей сердца. Установлено, что экспрессия галектина-3 минимальна или практически отсутствует у здоровых людей и у больных при компенсированной СН, в то же время она максимальна на пике развития фиброза и воспаления [73, 74]. При проведении клинических исследований было показано, что экспрессия галектина-3 увеличивается у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ независимо от этиологии ХСН, что позволило позиционировать галектин-3 в качестве маркера СН [73, 75, 76].

Первое сообщение о роли галектина в человеческом организме было представлено Sharma et al. [73, 76]. При изучении биопсийного материала миокарда ЛЖ у больных с аортальным стенозом и с сохраненной или сниженной ФВ ЛЖ, было продемонстрировано усиление активности пептида в миокарде у пациентов со сниженной инотропной функцией ЛЖ [73, 76]. Последующее исследование PRIDE показало значимое повышение галектина-3 у пациентов с острой СН по сравнению с контрольной группой (9,2 против 6,9 нг/мл, $p < 0,001$). Оптимальным пороговым значением галектина-3 для диагностики СН было 6,88 нг/мл, которое обладало достаточно высокой чувствительностью — 80%, но более низкой специфичностью — 52%. Дальнейший многофакторный анализ показал, что предшественник МНУП обладает более значимой диагностической способностью по сравнению с галектином-3. При этом не было обнаружено корреляции между галектином-3 и ФК ХСН [77].

Согласно исследованию HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of exercise training), уровень галектина-3 был ассоциирован с более высоким ФК, повышенным уровнем креатинина сыворотки, низким максимальным уровнем потребления кислорода и более низким систолическим артериальным давлением (САД) [78, 79].

В исследовании Дуболазовой Ю.В., в которое были включены пациенты с СН с сохранной и сниженной ФВ, показано, что концентрация галектина-3 в сыворотке крови имеет статистически достоверную корреляцию с ФВ ЛЖ ($p < 0,05$) [80].

Взаимосвязь концентраций галектина-3 с параметрами Эхо-КГ показана группой ученых под руководством Ravi V. Shah: повышенные значения биомаркера ассоциировались с высоким давлением наполнения ЛЖ (Е/Е') ($r = 0,345$, $p = 0,01$) и нарушением его расслабления в диастолу — снижением скорости пика Е' ($r = -0,246$, $p = 0,03$); обнаружена связь между повышением концентрации галектина-3 и степенью регургитации на митральном и/или трикуспидальном клапанах ($r = 0,297$ и $r = 0,258$ соответственно, $p < 0,005$) [81].

Согласно исследованию CARE-HF по оценке влияния галектина-3 на прогноз пациентов с ХСН III–IV ФК, начальный уровень маркера был прямо взаимосвязан с показателями смертности и госпитализации по причине СН. Уровень галектина-3 плазмы крови > 30 нг/мл повышал риск наступления конечной точки (смерть и госпитализация по причине ХСН) более, чем в 2 раза [82].

В крупной когорте исследования PREVEND (Prevention of Renal and Vascular END stage) исходный уровень галектина-3 являлся независимым предиктором общей (но не онкологической или сердечно-сосудистой) смертности [83].

Целый ряд значимых исследований доказал возможность применения галектина-3 в качестве биомаркера СН. Для выяснения возможности его применения в повседневной клинической практике необходимо проведение дополнительных клинических исследований [84–86].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день НУП являются общепризнанными биомаркерами, входящими в рекомендации по ведению больных с СН. Они могут и должны применяться терапевтами и кардиологами в реальной клинической практике. Их определение должно быть неотъемлемой частью диагностики ХСН, особенно с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ. Динамика их концентрации, главным образом NT-proBNP, может помочь в оценке эффективности проводимой терапии и необходимости титрации дозы лекарственных препаратов. Для подтверждения диагностической и прогностической ценности и выявления новых высокоспецифичных

и чувствительных биохимических маркеров у больных с ХСН необходимо проведение дополнительных исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов / The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы / References

1. Мареев В.Ю. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Общество специалистов по сердечной недостаточности: Москва. 2016; 92. Электронный ресурс: <http://www.scardio.ru/content/Guidelines/SSHF-Guidelines-rev.4.0.1.pdf/>. Дата обращения: 08.08.2018 г. Mareev V.Yu. et al. Clinical recommendations for Chronic heart failure (CHF). Society for Heart Failure Specialists: Moscow. 2016; 92. Electronic resource: <http://www.scardio.ru/content/Guidelines/SSHF-Guidelines-rev.4.0.1.pdf/>. Date of the application: 08.08.2018 [in Russian].
2. Ponikowski P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur. J. Heart Fail. 2016; 18(8): 891-975
3. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность. Москва. 2013; 7: 379-472. Mareev V.Yu., F.T. Ageev et al. National recommendations of OSSN, RKO and RNMOT on diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). Journal of Heart Failure. 2013; 7: 379-472 [in Russian].
4. Braunwald E., Heart failure. JACC Heart Fail. US National Institutes of Health. 2013; 1(1): 1-20.
5. Базаева Е.В. Клиническая картина, параметры систолической и диастолической функций миокарда левого желудочка и уровней биохимических маркеров у больных с хронической сердечной недостаточностью с различной величиной фракции выброса левого желудочка: автореферат дис. кандидата медицинских наук: 14.01.05. Москва. 2017; 25. Электронный ресурс: https://sogaz-clinic.ru/upload/iblock/3d5/diagnostika-khronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti-s-ispolzovaniem-ultrazvukovogo-issledovaniya-serdtsa-_vsye-li-my-primenyaem-v-prakticheskoy-deyatelnosti.-obrezan-a.g._malov-yu.s._kosarev-m.m..pdf/ Дата обращения: 08.08.2018 г. Bazaeva E.V. Clinical picture, parameters of systolic and diastolic functions of left ventricular myocardium and levels of biochemical markers in patients with chronic heart failure with different size of left ventricular ejection fraction: the author's abstract dis. ... candidate of medical Sciences: 14.01.05. Moscow, 2017; 25. Electronic resource: https://sogaz-clinic.ru/upload/iblock/3d5/diagnostika-khronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti-s-ispolzovaniem-ultrazvukovogo-issledovaniya-serdtsa-_vsye-li-my-primenyaem-v-prakticheskoy-deyatelnosti.-obrezan-a.g._malov-yu.s._kosarev-m.m..pdf/ Date of the application: 08.08.2018 [in Russian].

6. Громова О.И. Неинвазивные электрофизиологические и нейрогуморальные маркеры аритмических событий и жизнеугрожающих состояний у больных ишемической болезнью сердца. Дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. Москва. 2014; 172.
Gromova O.I. Noninvasive electrophysiological and neurohumoral markers of arrhythmic events and life-threatening conditions in patients with coronary heart disease. Dis. on competition of a scientific degree Cand. of medical Sciences. Moscow. 2014; 172 [in Russian].
7. Резник Е.В., Никитин И.Г. Алгоритм лечения больных с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. Архив внутренней медицины. 2018; 8(2): 85-99. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-2-85-99.
Reznik E.V., Nikitin I.G. Algorithm for the treatment of patients with chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(2): 85-99. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-2-85-99
8. Edvinsson M., Ahnstedt H. et al. Characterization of Relaxant Responses to Natriuretic Peptides in the Human Microcirculation In Vitro and In Vivo. *Microcirculation*. 2016; 23(6): 438-446.
9. Wong L.L., Wee A.S., Lim J.Y., Ng J.Y. et al. Natriuretic peptide receptor 3 (NPR3) is regulated by microRNA-100. *J. Mol. Cell Cardiol*. 2015; (82): 13-21.
10. De Vito P. Atrial natriuretic peptide: an old hormone or a new cytokine. *Peptides*. 2014; (58): 108-116.
11. Moghtadaei M., Polina I., Rose R.A. Electrophysiological effects of natriuretic peptides in the heart are mediated by multiple receptor subtypes. *Prog Biophys Mol Biol*. 2016; 120(1-3): 37-49.
12. Yandle T.G., Richards A.M. B-type natriuretic peptide circulating forms: analytical and bioactivity issues. *Clin Chim Acta*. 2015; 448: 195-205.
13. Svennberg E., Lindahl B., Berglund L. et al. NT-proBNP is a powerful predictor for incident atrial fibrillation — validation of a multi-marker approach. *Int J Cardiol*. 2016; 223: 74-81.
14. Richards A.M. The relationship of plasma NT-proBNP to age and outcomes in heart failure. *JACC Heart Fail*. 2016; 4(9): 746-748.
15. Koegelenberg A.S., Smith W. et al. IGF-1 and NT-proBNP in a black and white population: the SABPA Study. *Eur J Clin Invest* 2016; 46(9): 795-803.
16. Burnett J.C. Jr., Kao P.C., Hu D.C. et al. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science*. 1986; 231(4742): 1145-1147.
17. Mukoyama M., Nakao K., Hosoda K. et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest*. 1991; 87(4): 1402-1412.
18. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Рабочая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (ESC) при участии Ассоциации сердечной недостаточности (ACH) в составе ESC. Российский кардиологический журнал. 2017; 1(141): 7-81.
Working group on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC) with the Participation of the Association of heart failure (ACH) in the ESC. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. *Russian cardiology journal*. 2017; 1 (141): 7-81 [in Russian].
19. Reibis R., Jannowitz C., Halle M. et al. Management and outcomes of patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction in cardiac rehabilitation centers. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31(2): 211-219.
20. Edvinsson M.L., Ahnstedt H. et al. Characterization of relaxant responses to natriuretic peptides in the human microcirculation in vitro and in vivo. *Microcirculation*. 2016; 23(6): 438-446.
21. Осипова О.А., Власенко О.А. Гуморальные механизмы хронической сердечной недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2011; 14(10): 77-80.
Osipova O.A., Vlasenko O.A., Humoral mechanisms of chronic heart failure in patients with postinfarction cardiosclerosis. Scientific statements of the Belgorod state University. Series: Medicine. Pharmacy. 2011; 14 (10): 77-80 [in Russian].
22. Morwani J.G., McAlfine H. et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet*. 1993; 341(8853): 1109-1113.
23. Davidson N.C., Naas A.A., Hanson J.K. et al. Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 1996; 77(10): 828-831.
24. Abdel Fattah E.M., Girgis H.Y., El Khashab K. et al. B-type natriuretic peptide as an index of symptoms and severity of chronic rheumatic mitral regurgitation. *Heart Views*. 2016; 17(1): 7-12.
25. McDonagh T.A., Robb S.D., Murdoch D.R. et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet*. 1998; 351(9095): 9-13.
26. Александрова Е.Б., Сидоренко Б.А. Мозговой натрийуретический пептид в ранней диагностике хронической сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология* 2012; 52(11): 27-32.
Alexandrova E.B., Sidorenko B.A., Brain natriuretic peptide in early diagnosis of chronic heart failure in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Cardiology* 2012; 52 (11): 27-32 [in Russian].
27. McCullough P.A., Nowak R.M., McCord J. et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002; 106(4): 416-422.
28. Zaphiriou A., Robb S., Murray-Thomas T. et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(4): 537-541.
29. Aspromonte N., Feola M., Scardovi A.B. et al. Early diagnosis of congestive heart failure: clinical utility of B-type natriuretic peptide testing associated with Doppler echocardiography. *J Cardiovasc Med (Ha-gerstown)* 2006; 7(6): 406-413.
30. Davis M., Espiner E., Richards G. et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994; 343(8895): 440-444.
31. Fleischer D., Espiner E.A., Yandle T.G. et al. Rapid assay of plasma brain natriuretic peptide in the assessment of acute dyspnoea. *N Z Med J* 1997; 110(1039): 71-74.
32. Wang X, Wang P, Li HF et al. The correlation between brain natriuretic peptide and invasive hemodynamic parameters and their value in prognosis of patients with noncardiac shock.

33. Алиева А.М., Никитин И.Г., Стародубова А.В. и др. Диагностическая и прогностическая значимость натрийуретических пептидов у кардиологических больных. *Лечебное дело* 2016; 3:78-84. Alieva A.M., Nikitin I.G., Starodubova A.V. et al. Diagnostic and prognostic significance of natriuretic peptides in cardiac patients. *Therapeutics*. 2016; 3:78-84 [in Russian].
34. Khan M, Siddiqi T. et al. Does natriuretic peptide monitoring improve outcomes in heart failure patients? A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2018;(263):80-87.
35. Горева Л.А. Острый инфаркт миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа: эффективность и безопасность зофеноприла и периндоприла, включая влияние на состояние оксидативно-го стресса и эндотелиальную функцию: Дис. канд. мед. наук. М., 2012; 104. Goreva L.A. Acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus type 2: efficacy and safety of zofenopril and perindopril, including the effect on condition of oxidative stress and endothelial function: Dis. ... the candidate of medical Sciences. М. 2012; 104 [in Russian].
36. Gong H., Wang X., Ling Y., Shi Y., Shi H. Prognostic value of brain natriuretic peptide in patients with heart failure and reserved left ventricular systolic function. *Exp Ther Med*. 2014; 7(6): 1506-1512.
37. Daniels L.B., Maisel A.S. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(25): 2357-2368.
38. Patton K.K., Sotoodehnia N., De Filippi C., Siscovick D.S., Gottdiener J.S., Kronmal R.A. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with sudden cardiac death risk: the Cardiovascular Health Study. *Heart Rhythm*. 2011; 8(2): 228-233.
39. Андриянова А.В. Клинические особенности и нейрогуморальные механизмы развития манифестной сердечной недостаточности: инновационные аспекты диагностики и вторичной профилактики: Дис. канд. мед. наук. Томск, 2015; 155. Andriyanova A.V. Clinical features and neurohumoral mechanisms of development of manifest heart failure: innovative aspects of diagnosis and secondary prevention: Dis. ... the candidate of medical Sciences. Tomsk. 2015; 155 [in Russian].
40. Richards A.M. Variability of NT-proBNP levels in heart failure: implications for clinical application. *Heart* 2007; 93(8): 899-900.
41. Eisenstein E.L., Nelson C.L., Simon T.A., Smitten A.L., Lapuerta P., Mark D.B. Vasopeptidase inhibitor reduces in hospital costs for patients with congestive heart failure: results from the IMPRESS trial. Inhibition of Metallo Protease by BMS-186716 in a Randomized Exercise and Symptoms Study in Subjects with Heart Failure. *Am Heart J*. 2002; 143(6): 1112-1117.
42. Tang S., Peng D., Hu Y., Chen J. Protective effects of valsartan and benazepril combined with atorvastatin on cardiorenal syndrome in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19(5): 759-766.
43. Андреев Д.А., Мазеркина И.А., Гитель Е.Н. и др. Изменения мозгового натрийуретического пептида при лечении декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Креативная кардиология*. 2007; 1-2: 136-142. Andreev D.A., Mazerkina I.A., Gitel E.N. et al. Changes in brain natriuretic peptide in the treatment of decompensation of chronic heart failure. *Creative cardiology*. 2007; 1-2: 136-142 [in Russian].
44. Березикова Е.Н. Клинико-генетические и нейрогормональные механизмы развития ишемического ремоделирования, апоптоза миокарда и сердечной недостаточности: инновационная стратегия персонализированной диагностики, профилактики и лечения: Дис. докт. мед. наук. Томск. 2014; 315. Berzikova E.N. Clinical, genetic and neurohormonal mechanisms of development of ischemic remodeling, myocardial apoptosis and heart failure: innovative strategy of personalized diagnosis, prevention and treatment: Dis. ... Doc. of medical Sciences. Tomsk. 2014; 315 [in Russian].
45. Broch K., Urheim S., Lonnebakken M.T., Stueflotten W., Massey R., Fossa K., Hopp E., Aakhus S., Gullestad L. Controlled release metoprolol for aortic regurgitation: a randomised clinical trial. *Heart*. 2016; 102(3): 191-197.
46. Pfisterer M., Buser P., Rickli H. et al. TIME-CHF Investigators. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: The Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA* 2009; 301(4): 383-392.
47. Скворцов А.А., Кошкина Д.Е. и др. Терапия под контролем NT-концевого предшественника натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью из группы высокого риска после декомпенсации. Основные результаты. *Кардиология*. 2016; 56(7): 25-38. Scvortsov A.A., Koshkina D.E. et al. Therapy under the control of NT-terminal precursor of natriuretic peptide in patients with chronic heart failure at high risk after decompensation. Main results. *Cardiology*. 2016; 56 (7): 25-38 [in Russian].
48. Chen Y., Burnett J.C. Biochemistry, Therapeutics, and Biomarker Implications of Nprlysin in Cardiorenal Disease. *J. Clin Chem*. 2017; 63(1):108-115.
49. Memon A.A., Sundquist K., Pirouzi Fard M. et al. Identification of novel diagnostic biomarkers for deep venous thrombosis. *Br.J. Haematol*. 2018 May;181(3):378-385. doi: 10.1111/bjh.15206. Epub 2018 Apr 19.
50. Wei Z., Li Y. et al. Genetic variants in IL-33/ST2 pathway with the susceptibility to hepatocellular carcinoma in a Chinese population. 2018; (18):301.
51. Moliner P. Bayes-Genis A. et al Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2018; 257: 188-192.
52. Januzzi J.L., Peacock W.F., Maisel A.S. et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(7): 607-613.
53. Rehman S.U., Mueller T., Januzzi J.L. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(18): 1458-1465.
54. Rehman S.U., Martinez-Rumayor A., Mueller T., Januzzi J.L. Jr. Independent and incremental prognostic value of multimarker testing in acute dyspnea: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Clin Chim Acta* 2008; 392(1-2): 41-45.
55. Shah R. Januzzi J. ST2: a novel remodeling biomarker in acute and chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 7 (1): 9-14.
56. Mueller T., Dieplinger B. et al. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Chem* 2008; 54(4): 752-756.
57. Dieplinger B., Egger M., Haltmayer M. et al. Clin. Chem. Increased soluble ST2 predicts long-term mortality in patients with stable coronary artery disease: results from the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. 2014 Mar;60(3):530-40. doi: 10.1373/clinchem.2013.209858. Epub 2014 Jan 8.

58. Sabatine M.S., Morrow D.A. et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117(15): 1936–1944.
59. Чукаева И.И., Ахматова Ф.Д., Хорева М.В. Новые маркеры хронической сердечной недостаточности: аспекты воспаления. *Лечебное дело*. 2016; 1: 4–7.
- Chukaeva I.I., Akhmatova F.D., Khoreva M.V. New markers of chronic heart failure: aspects of inflammation. *Therapeutics*. 2016; 1: 4–7 [in Russian].
60. Dieplinger B., Egger M., Haltmayer M., et al. Increased Soluble ST2 Predicts Long-term Mortality in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Results from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Clin Chem* 2014; 60(3): 530–540.
61. Robert H. Ring The Central Vasopressinergic System: Examining the Opportunities for Psychiatric Drug Development. *Current Pharmaceutical Design*. 2005; (11): 205–225.
62. Fernandez S.J., Barakat I., Ziogas J. et al. Association of copeptin, a surrogate marker of arginine vasopressin, with cerebral vasospasm and delayed ischemic neurologic deficit after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2018; (4): 1–7.
63. Bankir L., Bichet D.G. et al. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *J Intern Med*. 2017;282(4):284–297.
64. Мельник А.А. Натрийуретические пептиды в диагностике сердечной недостаточности. *Аспекты лабораторной диагностики*. 2014; 22: 24–25.
- Melnyk A.A. Natriuretic peptides in the diagnosis of heart failure Aspects of laboratory diagnostics. 2014; 22: 24–25 [in Russian].
65. Lewandowski K.C., Lewiński A. et al. Copeptin as a marker of an altered CRH axis in pituitary disease. *Endocrine*. 2017;57(3):474–480.
66. Mansur R.B., Rizzo L.B., Santos C.M. et al. Plasma copeptin and metabolic dysfunction in individuals with bipolar disorder. *Brietzke E. Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;71(9):624–636.
67. Vetrone F., Santarelli S., Russo V., et al. Copeptin decrease from admission to discharge has favorable prognostic value for 90-day events in patients admitted with dyspnea. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(10):1457–64.
68. Silva Marques, Luz-Rodrigues, David, Cláudio. Biomarkers of functional class in systolic heart failure: The relevance of copeptin. *Next Document Rev Port Cardiol*. 2012;(31):701–1105.
69. Stephanie Neuhold, Martin Huelsmann, Guido Strunk et al. Comparison of Copeptin, B-Type Natriuretic Peptide, and Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;(52):266–272
70. Alan Maisel, Yang Xue, Kevin Shah et al. Increased 90-Day Mortality in Patients With Acute Heart Failure With Elevated Copeptin: Secondary Results From the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) Study. *Circ Heart Fail*. 2011; (4):613–620.
71. Wayne L. Miller, Diane E. Grill, Joachim Struck. Association of Hyponatremia and Elevated Copeptin With Death and Need for Transplantation in Ambulatory Patients with Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol* 2013; (111): 880–885.
72. Sanders-van Wijk S., Masson S. et al. Interaction of Galectin-3 Concentrations with the Treatment Effects of β -Blockers and RAS Blockade in Patients with Systolic Heart Failure: A Derivation-Validation Study from TIME-CHF and GISSI-HF *Clin Chem*. 2016; 62(4): 605.
73. Chen K., Jiang R.J., Wang C.Q. et al. Predictive value of plasma galectin-3 in patients with chronic heart failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 17(8): 1005.
74. Suarez G., Meyerrose G. Heart failure and galectin 3. *Ann Transl Med*. 2014;2(9):86.
75. Billebeau G., Vodovar N. et al. Effects of a cardiac rehabilitation programme on plasma cardiac biomarkers in patients with chronic heart failure. *Cohen-Solal A. Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24(11): 1127–1135.
76. Гямджян К.А. Роль галектина-3 в диагностике и контроле за лечением пациентов с хронической сердечной недостаточностью, сопоставление с NT-PROBNP Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 2017; 120.
- Gyamyagyan K.A. The role of galectin-3 in the diagnosis and control of treatment of patients with chronic heart failure, comparison with NT-PROBNP Thesis for the degree of candidate of medical Sciences. Moscow. 2017; 120 [in Russian].
77. Januzzi J.L., Camargo C.A., Anwaruddin S. et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *American Journal of Cardiology*, 2005; 95(8): 948–954.
78. Felker G., Fiuzat M., Shaw M. et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure results from the HF-ACTION study. *Circulation: Heart Failure*. 2012; 5(1): 72–78.
79. Felker G., Whellan, D., Kraus, W. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and exercise capacity in chronic heart failure: Data from the Heart Failure and a Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) study. *American Heart Journal*. 2009; 158.
80. Дуболазова Ю.В., Драпкина О.М. Применение галектина-3 и NT-PROBNP в качестве биомаркеров декомпенсированной сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2017; (1): 95–101.
- Dubolazova Y.V., Drapkina O.M. Application of galectin-3 and NT-PROBNP as biomarkers of decompensated heart failure. *Russian cardiology journal*. 2017; (1): 95–101 [in Russian].
81. Ravi V. Shah, Annabel A. Chen-Tournoux, Michael H. Picard et al. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *European journal of heart failure journal of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology* 2010; 12: 8: 826–832.
82. Lopez-Andres N., Rossignol P., Iraqi W. et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction and dyssynchrony: insights from CARE-HF trial. *Eur. J. Heart Fail*. 2012; (14): 74–81.
83. Van der Velde A.R., Meijers W.C., van den Heuvel E.R. et al. Determinants of temporal changes in galectin-3 level in the general population: Data of PREVEND. *Int J Cardiol*. 2016; 222: 385–390.
84. Ansari U., Behnes M., Hoffmann J. et al. Galectin-3 Reflects the Echocardiographic Grades of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Akin I. Ann Lab Med*. 2018; 38(4): 306–315.
85. Frangogiannis N.G. Galectin-3 in the fibrotic response: Cellular targets and molecular mechanisms. *Int J Cardiol*. 2018; 258: 226–227.
86. Barman S.A., Chen F., Li X., Haigh S. et al. Galectin-3 Promotes Vascular Remodeling and Contributes to Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jun 1; 197(11):1488–1492. doi: 10.1164/rccm.201711-2308LE.

A

Статья получена/Article received 18.06.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
28.08.2018 г.