

**В.Н. Ларина\***, **В.И. Лунев**ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедра поликлинической терапии  
лечебного факультета, Москва, Россия

## ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В СТАРШЕМ ВОЗРАСТЕ

**V.N. Larina\***, **V.I. Lunev**

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## The Value of Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Heart Failure in Older Age

### Резюме

Поиск надежных алгоритмов диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в старшем возрасте является актуальной проблемой, что обусловлено низкой специфичностью клинических проявлений и особенностями инволютивных процессов, происходящих в организме человека. В качестве альтернативного диагностического подхода возможно определение в крови лабораторных биохимических маркеров — перспективного метода диагностики, прогноза и контроля эффективности лечения. В статье рассматривается значение маркеров миокардиального стресса (мозговой натрийуретический пептид, N-терминальный мозговой натрийуретический пептид, срединный фрагмент предсердного натрийуретического пептида); «механического» миокардиального стресса (растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 — sST2), копептина, галектина-3 у пациентов с сердечной недостаточностью и сохранённой ФВ ЛЖ, включая лиц старшего возраста, а также возможность их использования в амбулаторной практике для прогнозирования течения сердечной недостаточности. Обсуждается вклад мультимаркерной модели для комплексной оценки прогноза с учетом как «гемодинамической» стороны миокардиального стресса (перегрузка давлением или объемом, маркеры — натрийуретические пептиды), так и «механической» (фиброз / гипертрофия / ремоделирование сердца, маркер — sST2).

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, сохранённая фракция выброса левого желудочка, амбулаторные пациенты, старший возраст

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 01.02.2021 г.

Принята к публикации 26.02.2021 г.

**Для цитирования:** Ларина В.Н., Лунев В.И. ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В СТАРШЕМ ВОЗРАСТЕ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(2): 98-110. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-98-110

### Abstract

The search for reliable algorithms for diagnosing heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) in elderly patients is an urgent problem due to the low specificity of clinical manifestations and the peculiarities of involutive processes occurring in the human body. As an alternative diagnostic approach, it is possible to determine in the blood laboratory biochemical markers — a promising method of diagnosis, prognosis and control of the effectiveness of treatment. The article examines the significance of myocardial stress markers (brain natriuretic peptide, N-terminal brain natriuretic peptide, median fragment of atrial natriuretic peptide); «mechanical» myocardial stress (soluble stimulating growth factor expressed by gene 2 — sST2), copeptin, galectin-3 in patients with heart failure and preserved LVEF, including older persons, as well as the possibility of their use in outpatient practice to predict the course of heart failure. The contribution of the multimarker model for a comprehensive assessment of prognosis is discussed, taking into account both the «hemodynamic» side of myocardial stress (pressure or volume overload, markers — natriuretic peptides), and «mechanical» (fibrosis / hypertrophy / heart remodeling, marker — sST2) myocardial changes.

**Key words:** chronic heart failure, preserved left ventricular ejection fraction, outpatients, older age

\*Контакты: Ларина Вера Николаевна, e-mail: larinav@mail.ru

\*Contacts: Vera N. Larina, e-mail: larinav@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>

**Conflict of interests**

The authors declare no conflict of interests

**Sources of funding**

The authors declare no funding for this study

Article received on 01.02.2021

Accepted for publication on 26.02.2021

**For citation:** Larina V.N., Lunev V.I. The Value of Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Heart Failure in Older Age. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(2): 98-110. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-98-110

N-концевой-проМНУП — N-терминальный мозговой натрийуретический пептид, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, МНУП — мозговой натрийуретический пептид, НУП — натрийуретические пептиды, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ОР — отношение рисков, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является актуальной проблемой современной медицины. В Российской Федерации среди пациентов с ХСН смертность в течение года достигает 6%, а при более тяжелом течении — 12% [1]. Практически каждый четвертый пациент с ХСН умирает в течение года после выписки из стационара.

Крайне важным является вопрос раннего выявления неблагоприятных событий, в т.ч. декомпенсации ХСН в условиях первичного звена здравоохранения, где наблюдается большинство пациентов с ХСН, особенно старшего возраста.

По данным российского эпидемиологического исследования ЭПОХА, число пациентов с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) с 2005г по 2017г увеличилось на 21,5% и составило 53% в популяции пациентов с ХСН [2]. По данным регистра по обращаемости в поликлиники пациентов с ХСН, сохраненная ФВ ЛЖ выявлена у 78% пациентов [3].

Схожие данные по встречаемости сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ ЛЖ) в России (84,1%) были получены в популяционном исследовании IMPROVEMENT HF (Российская часть исследования) [4]. По результатам Российского регистра ХСН, среди обследованных в стационарных и амбулаторных условиях пациентов с ХСН I–IV ФК, преобладали лица с СНсФВ ЛЖ (83%), а нарушение систолической функции ЛЖ отмечалось лишь у 17% пациентов [4].

Проводимые исследования демонстрируют постоянное увеличение числа пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, что позволило обозначить проблему СНсФВ ЛЖ, как одну из неинфекционных эпидемий XXI века [1].

## Диагностика сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Основными клиническими проявлениями СНсФВ ЛЖ являются: одышка при физической нагрузке, повышенная усталость, снижение толерантности к физической нагрузке [4].

Для постановки диагноза СНсФВ ЛЖ необходимо наличие следующих условий:

1. Симптомы и клинические признаки, типичные для СН.
2. Фракция выброса левого желудочка  $\geq 50\%$
3. Повышение уровня натрийуретических пептидов (уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП)  $>35$  пг/мл или N-терминального мозгового натрийуретического пептида (N-концевой-проМНУП)  $>125$  пг/мл)
4. Соответствующие структурные изменения сердца (гипертрофия ЛЖ/расширение левого предсердия (ЛП)) и/или диастолическая дисфункция ЛЖ [1, 5]

## Трудности диагностики сердечной недостаточности у пациентов старшего возраста на догоспитальном этапе

Сложность диагностики сердечной недостаточности у пожилых пациентов обусловлена низкой специфичностью симптомов.

Одним из маркеров тяжести клинического состояния и застоя при ХСН является одышка при наклоне туловища вперед (бендопноэ; англ. bend — «наклоняться», греч. рнео — «дышать»), беспокоящая пациента в течение первых 30 секунд. При наклоне туловища увеличиваются венозный возврат и давление наполнения левых камер сердца, правого предсердия, заклинивания лёгочных капилляров, что способствует развитию одышки, особенно при первоначально высоком уровне давления наполнения полостей сердца [6].

На сегодняшний день установлено, что бендопноэ является единственным видом одышки, не связанной с респираторными проблемами или ишемической болезнью сердца (ИБС), что позволяет рассматривать этот симптом многообещающим для дифференциальной диагностики ХСН, особенно в старшем возрасте [7, 8].

Слабость, утомляемость и увеличение времени восстановления после нагрузки у пожилых пациентов без поражения миокарда обусловлены, в том числе, процессами старения (старческая астения, саркопения) и/или сопутствующей патологией.

Наличие когнитивных нарушений и проблем со слухом затрудняет сбор анамнеза и жалоб у данной категории пациентов, что усложняет оценку симптомов и постановку правильного диагноза. Кроме того, данные нарушения обуславливают снижение приверженности к терапии. К примеру, предполагаемая распространенность двусторонней потери слуха на звуки с порогом слышимости более 25 дБ составляет 27% среди пациентов в возрасте от 60 до 69 лет; 55% — от 70 до 79 лет и 79% — у больных 80 лет и старше [9].

Поиск надежных алгоритмов диагностики СНсФВ ЛЖ в старшей возрастной группе является актуальной проблемой, что обусловлено низкой специфичностью клинических проявлений [5, 10, 11].

## Биомаркеры в диагностике ХСН

В связи с низкой специфичностью симптомов СН и несвоевременной диагностикой на ранних стадиях, вероятностью недостаточной или некорректной интерпретации эхокардиограмм, в качестве альтернативного диагностического подхода возможно определение в крови лабораторных биохимических маркеров [1, 12].

В Клинических рекомендациях ОССН-РКО-РНМОТ представлен алгоритм диагностики, согласно которому обследование пациента с ХСН начинают с проведения электрокардиографического обследования и определения натрийуретических пептидов (НУП), по результатам которых выносят решение о необходимости проведения эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования [1]. В Клинических рекомендациях «Хроническая

сердечная недостаточность», опубликованных в 2020г, всем пациентам с предполагаемым диагнозом ХСН рекомендуется исследование уровней мозгового натрийуретического пептида и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида в крови [5].

Концепция молекулярных биомаркеров получила широкое развитие в последнее десятилетие. Помимо диагностического значения, биомаркеры рассматриваются как перспективный метод подбора терапевтических мероприятий и контроля эффективности лечения [13].

К биомаркерам с наибольшим диагностическим значением при ХСН относятся маркеры миокардиального стресса (мозговой натрийуретический пептид, N-терминальный мозговой натрийуретический пептид, срединный фрагмент предсердного натрийуретического пептида) [13].

## Натрийуретические пептиды

Натрийуретические пептиды — семейство гормонов, секретируемых миокардом, являются «золотым стандартом» биомаркеров в диагностике сердечной недостаточности.

НУП обладают сходной биохимической структурой, включающей кольцеобразное аминокислотное ядро, N-аминный и C-карбоксильный концевые фрагменты, что позволяет объединить их в одну группу [12, 14] (табл. 1).

A- и B-типы натрийуретических пептидов синтезируются в организме в виде неактивных прогормонов. В процессе секреции молекулы гормонов предшественников под действием протеаз расщепляются на активный

Таблица 1. Семейство натрийуретических пептидов [15-17]  
Table 1. Natriuretic peptide family [15-17]

Пептид / Peptide	Место синтеза / Place of synthesis	Функция / Function
Предсердный натрийуретический пептид / Atrial natriuretic peptide (A-тип НУП, ANP, ПНУП)	Кардиомиоциты предсердий и желудочков сердца / Cardiomyocytes of the atria and ventricles of the heart	Диуретический, натрийуретический, гипотензивный эффекты / Diuretic, natriuretic, antihypertensive effects
Мозговой натрийуретический пептид / Brain natriuretic peptide (B-тип НУП, BNP, МНУП)	Кардиомиоциты предсердий и желудочков сердца, головной мозг / Cardiomyocytes of the atria and ventricles of the heart, brain	Диуретический, натрийуретический, гипотензивный эффекты / Diuretic, natriuretic, antihypertensive effects
Эндотелиальный натрийуретический пептид типа C / C-type natriuretic peptide (C-тип НУП, CNP)	Головной мозг, костная ткань, эндотелий сосудов / Brain, bone tissue, vascular endothelium	Фактор местной регуляции сосудов и костей / Factor of local regulation of blood vessels and bones
Дендрозаспидный натрийуретический пептид / Dendroaspis natriuretic peptide (D-тип НУП, DNP)	Впервые получен из яда змеи (зеленой мамбы). В организме человека в плазме крови и миокарде предсердий встречается DNP-подобный пептид / First obtained from snake venom (green mamba). In the human body, DNP-like peptide is found in the blood plasma and atrial myocardium [18]	C-терминальный фрагмент НУП D-типа совместно с НУП C-типа используются для создания химерных натрийуретических пептидов, в частности центеритида / The C-terminal fragment of the D-type NP together with the C-type NP are used to create chimeric natriuretic peptides, in particular, cenderitide
Уродилатин / urodilatin (URO)	Клетки дистальных канальцев почек / Distal renal tubule cells	Образуется из гормона предшественника (proANP) и принимает участие в регуляции реабсорбции натрия / It is formed from a precursor hormone (proANP) and is involved in the regulation of sodium reabsorption

Таблица 2. Причины подъема натрийуретических пептидов [12, 21, 22]  
 Table 2. Causes of the increased content of natriuretic peptide [12, 21, 22]

Кардиальные / Cardiac	Некардиальные / Noncardiac
Сердечная недостаточность / Heart failure	Старший возраст / Older age
Острый коронарный синдром / Acute coronary syndrome	Ишемический инсульт / Ischemic stroke
Эмболия ветвей легочной артерии / Pulmonary embolism	Субарахноидальное кровоизлияние / Subarachnoid hemorrhage
Миокардиты / Myocarditis	Почечная недостаточность / Chronic kidney disease
Гипертрофия левого желудочка / Left ventricular hypertrophy	Паранеопластический синдром / Paraneoplastic syndrome
Гипертрофическая или рестриктивная кардиомиопатия / Hypertrophic or restrictive cardiomyopathy	Нарушение функции печени (главным образом цирроз печени с асцитом) / Liver dysfunction (mainly cirrhosis with ascites)
Патология клапанов сердца / Heart valve pathology	Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive pulmonary disease
Врожденные пороки сердца / Congenital heart defects	Тяжелая инфекция, включая пневмонию и сепсис / Severe infection, including pneumonia and sepsis
Предсердная и желудочковая тахикардия / Atrial and ventricular tachyarrhythmias	Ожоги тяжелой степени / Severe burns
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation	Ожирение / Obesity
Хирургические манипуляции с вовлечением сердца / Surgical procedures involving the heart	Состояния, сопровождающиеся повышением сердечного выброса (сепсис, гипертиреоз) / Conditions accompanied by increased cardiac output (sepsis, hyperthyroidism)
Легочная гипертензия / Pulmonary hypertension	Анемия / Anemia

С-концевой и неактивный N-концевой фрагменты. N-концевые фрагменты — 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 — N-концевой-проМНУП) биологически инертны и имеют диагностическое значение. С-концевые фрагменты обладают активностью и являются гормонами — ПНУП (ANP) и МНУП (BNP) [12, 14].

Основные физиологические эффекты НУП представлены ниже [12, 14, 19-21]:

- Регуляция роста миоцитов;
- Угнетение пролиферации фибробластов;
- Цитопротективный антиишемический эффект;
- Влияние на эндотелий коронарных сосудов;
- Влияние на сократимость кардиомиоцитов;
- Вазодилатация;
- Повышение скорости гломерулярной фильтрации;
- Усиление натрийуреза и диуреза;
- Угнетение активности симпатической нервной системы;
- Угнетение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- Ингибирование эндотелина-1;
- Регресс гипертрофии и фиброза в органах-мишенях.

Низкая специфичность симптомов ХСН, низкая доступность и высокая вероятность недостоверных результатов инструментальных исследований делают

возможным использование биомаркеров при диагностике ХСН.

НУП обладают как рядом преимуществ (простота и доступность исследования, высокая прогностическая значимость), так и недостатков (широкая вариабельность значений, обусловленная зависимостью от пола, возраста и сопутствующей патологии) (табл. 2). Проблемой применения НУП у лиц старшего возраста с ХСН является повышение уровня биомаркеров, обусловленное сопутствующей патологией и процессом старения.

## Натрийуретические пептиды в амбулаторной практике

Использование натрийуретических пептидов в амбулаторной практике при сердечной недостаточности было рекомендовано еще в 2012г экспертами Европейского общества кардиологов, а впоследствии, в 2013г Американской коллегией кардиологов и Американской кардиологической ассоциацией по сердечной недостаточности. Основные возможности амбулаторного использования натрийуретических пептидов:

- диагностика СН и подтверждение диагноза при одышке, утомляемости и отеках;
- исключение альтернативных причин одышки;
- оценка прогноза;
- достижение рекомендованной медикаментозной терапии [12, 13, 23, 24].

В настоящее время наибольшую диагностическую значимость представляют срединный фрагмент предсердного натрийуретического пептида (СФ-проМНУП, СФ-НУП А-типа), МНУП и N-концевой-проМНУП, обладающие рядом преимуществ в отношении других пептидов:

- ПНУП и С-тип НУП обладают быстрым периодом полувыведения  $\approx 3-4$  минуты.
- Период полураспада МНУП составляет около 20 мин.
- Высокая концентрация и стабильность в крови, обусловленные периодом полувыведения около двух часов, определяют наибольшую клинико-диагностическую ценность N-концевого-проМНУП среди остальных НУП [12, 14, 19]. Уровень N-концевого-проМНУП при ХСН тесно коррелирует с тяжестью заболевания, давлением заклинивания лёгочной артерии, ФВ ЛЖ и конечно-диастолическим давлением ЛЖ [21]. Однако N-концевой-проМНУП в первые 24 часа декомпенсации СН не является высокочувствительным предиктором неблагоприятного прогноза.

Согласно данным Moertl, et al. (2009) СФ-проПНУП обладает высокой биологической стабильностью, является независимым предиктором смерти и сопоставим по диагностической ценности с МНУП и N-концевым-проМНУП [25]. С-тип НУП может преимущественно рассматриваться в качестве маркера дисфункции эндотелия [12].

На практике определение НУП необходимо не столько для подтверждения, сколько для исключения сердечной недостаточности. Это объясняется одинаковой отрицательной прогностической ценностью как при постепенном, так и остром развитии сердечной недостаточности (0,94-0,98), а также низкой положительной прогностической ценностью при постепенном нарастании ХСН (0,44-0,57) и декомпенсации (0,66-0,67) [21]. В зависимости от характера начала заболевания используются разные пороговые значения НУП:

- При остро возникших симптомах пороговое значение, при котором диагноз СН маловероятен, составляет для МНУП менее 100 пг/мл, для N-концевого-проМНУП — менее 300 пг/мл, для СФ-ПНУП — менее 120 пг/мл.
- При постепенном начале уровень МНУП для исключения СН должен быть менее 35 пг/мл, N-концевого-проМНУП — менее 125 пг/мл [13, 21].

В различных клинических ситуациях диагностически значимые уровни МНУП и N-концевого-проМНУП и особенности их динамики могут существенно варьироваться в зависимости от патофизиологических процессов [26].

По данным исследования пациентов с абдоминальным сепсисом, пороговым значением для определения риска летального исхода на 3–4-е сутки пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии является уровень N-концевого-проМНУП  $>3450$  пг/мл

с чувствительностью и специфичностью 63,6% и 66,7%, соответственно (площадь под ROC-кривой 0,708;  $p=0,0041$ ); на 7–8-е сутки  $>5100$  пг/мл (65,6% и 88,2%; площадь под ROC-кривой 0,806;  $p < 0,0001$ ) [26].

В исследовании, посвященном ранней диагностике легочной гипертензии путем определения концентрации плазматического МНУП у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких без левожелудочковой СН, были получены следующие результаты: диагностическая чувствительность метода составила 90,9%, диагностическая специфичность — 84,0%, прогностическая ценность положительного результата — 83,3%, прогностическая ценность отрицательного результата — 91,2%, пороговый уровень — 269,5 пг/мл, площадь под кривой 0,924 [27].

В ряде исследований по определению уровня МНУП у пациентов с остро возникшим приступом удушья было показано, что повышение концентрации биомаркера с высокой степенью вероятности свидетельствует в пользу одышки кардиального генеза. Для верификации нарушения функции сердца использовался уровень МНУП более 300 пг/мл, так как умеренное повышение МНУП (100-200 пг/мл) встречается и при других патологических состояниях, сопровождающихся одышкой. Для исключения альтернативных причин одышки у больных с ХСН диагностически значимым является уровень МНУП  $>35$  пг/мл, N-концевого-проМНУП  $>125$  пг/мл [12].

В многоцентровом исследовании PRIDE (the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) срединный фрагмент НУП А-типа (СФ-ПНУП) в модели, включавшей N-концевой-проМНУП, показал себя независимым предиктором диагноза СН и позволял корректно классифицировать как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты предварительной диагностики (отношение шансов (ОШ) 4,34, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,11-8,92,  $p < 0,001$ ). Таким образом, использование срединного фрагмента НУП А-типа в комбинации с МНУП или N-концевым-проМНУП имеет более высокую диагностическую точность, чем применение каждого из этих биомаркеров по отдельности [13].

На сегодняшний день определение уровня НУП входит в алгоритмы диагностики, представленные в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО) «Хроническая сердечная недостаточность», утвержденных МЗ РФ в 2020г., а также является необходимым компонентом для постановки диагноза СНсФВ согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [1, 5, 12, 20]. Обладая доказанной прогностической значимостью, МНУП и N-концевой-проМНУП отражают реакцию организма на «гемодинамический» (перегрузка давлением или объемом) миокардиальный стресс, в то время как реакцию на «механический» (фиброз, гипертрофия, ремоделирование сердца) отражают другие маркеры. Однако, широкая вариабельность значений НУП, обусловленная зависимостью от пола, возраста и сопутствующей патологии, является недостатком данной

группы биомаркеров. В настоящее время наблюдается высокий интерес к изучению новых маркеров ХСН, таких как растворимый ST2 рецептор (растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, soluble suppression of tumorigenesis-2, sST2), копейтин (coperptin), галектин-3 (galectin-3) [12, 22].

## Растворимый ST2 рецептор

Растворимый ST2 рецептор — биомаркер «механического» миокардиального стресса, принадлежащий к семейству рецепторов интерлейкина-1, экспрессирующийся в кардиомиоцитах, а также клетках эндотелия сосудов и пневмоцитах II типа [12, 22, 28, 29].

Средняя нормальная концентрация sST2 — 18 нг/мл, концентрация выше 35 нг/мл свидетельствует о существовании повышенного риска сердечно-сосудистых событий [12]. Рецептор имеет две изоформы: трансмембранную (мембран-связанную) форму (ST2L) и растворимую циркулирующую форму (sST2). Функциональным лигандом для обеих изоформ является интерлейкин-33 (IL-33), который секретируется фибробластами, и при связывании с трансмембранной формой рецептора (ST2L) образует комплекс ИЛ-33/ST2L, оказывающий защитное антигипертрофическое и антифибротическое действие на кардиомиоциты и препятствующий апоптозу кардиомиоцитов [28].

Растворимая форма (sST2) связывает и удаляет IL-33 из кровотока, блокируя кардиопротективное влияние ИЛ-33/ST2L и способствуя гипертрофии кардиомиоцитов, фиброзу миокарда, дисфункции желудочков и неблагоприятному ремоделированию сердца. Обнаружено, что sST2 имеет диагностическое и прогностическое значение у пациентов с декомпенсацией СН, острым коронарным синдромом и нарастающей СН. В 2013г sST2 был включен в рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской кардиологической ассоциации по СН в качестве дополнительного биомаркера для стратификации риска пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью [12, 28-30].

## sST2 в амбулаторной практике

Роль sST2 в прогнозировании риска негативных исходов у амбулаторных пациентов с ХСН наиболее полно представлена в результатах двух крупных метаанализов.

В метаанализе Aimo A., et al. (2017) были объединены данные семи исследований sST2 у пациентов с ХСН. Взаимосвязь между sST2 и всеми причинами летальности рассматривалась у 6372 пациентов; взаимосвязь между sST2 и смертью от сердечно-сосудистых заболеваний анализировалась на основе доступных данных 5 исследований, в которых участвовали 5051 пациентов. Согласно полученным данным, sST2 является независимым предиктором смерти от всех причин (отношение рисков (ОР) 1,75; 95 % ДИ: 1,37–2,22;  $p < 0,001$ ) и смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР 1,79; 95 %

ДИ: 1,22–2,63;  $p < 0,001$ ) и может использоваться для стратификации риска смерти у амбулаторных пациентов старшего возраста с ХСН, при этом прогностическая сила данного маркера возрастает при использовании пациентом оптимальной медикаментозной терапии [31].

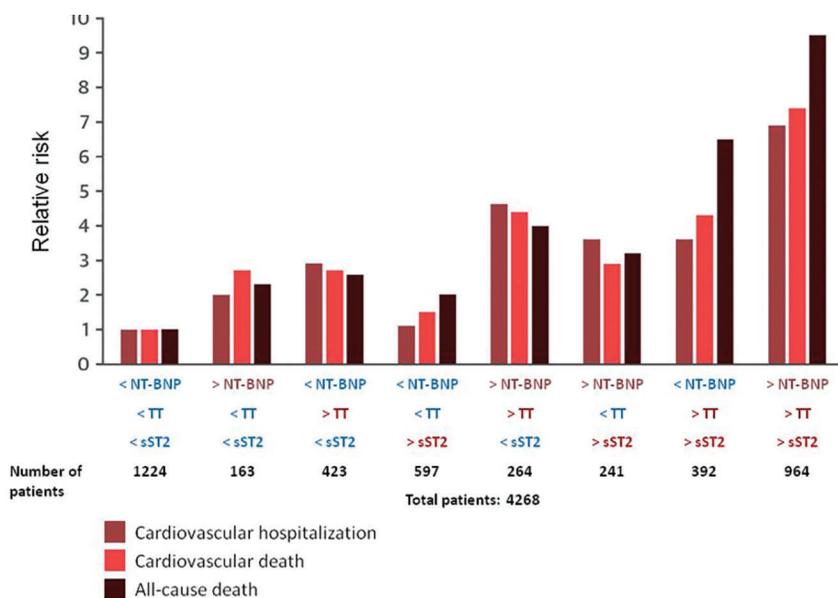
В другом мета-анализе sST2 совместно с N-концевым-проМНУП и высокочувствительным тропонином Т рассматривался в качестве предиктора негативных исходов у амбулаторных пациентов с ХСН. По результатам анализа данных 4268 пациентов (медиана возраста 68 лет, 75 % мужчин, 65 % с ишемической этиологией СН, у 87 % ФВ ЛЖ  $< 40$  %) при медиане периода наблюдения 2,4 года общая летальность составила 31 %; смерть от сердечно-сосудистых причин — 22 %; 24 % пациентов были госпитализированы, по крайней мере, один раз в связи ухудшением СН. Оптимальное отрезное значение уровня sST2 для прогнозирования смерти от всех причин, смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций по поводу СН составило 28 нг/мл. В модели, включающей возраст, пол, индекс массы тела, ишемическую этиологию СН, ФВ ЛЖ, ФК СН (NYHA), скорость клубочковой фильтрации, медикаментозную терапию СН, N-концевой-проМНУП и высокочувствительный тропонин Т, при каждом удвоении показателя sST2 риск смерти от всех причин увеличивался на 26 %, сердечнососудистой смерти — на 25 %, госпитализации по поводу СН — на 30 %. В данном метаанализе sST2 показал прогностическую ценность в отношении трех клинически значимых конечных точек, независимо от N-концевого-проМНУП, высокочувствительного тропонина Т и установленных факторов риска. Дополнительно данный биомаркер рассматривался в качестве компонента мультимаркерной модели стратификации риска у пациентов с ХСН, включающей тесты на sST2, N-концевой-проМНУП и тропонин Т. В рамках данной модели пациентов разделили по медианной концентрации биомаркеров (тропонин Т—18 нг/л; N-концевой-проМНУП — 1360 нг/л; sST2 — 27 нг/мл). У пациентов с уровнем sST2  $\geq 27$  нг/мл риск смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причинам декомпенсации СН был выше на 100 %, 50 % и 10 %, соответственно, по сравнению с пациентами с уровнем sST2  $< 27$  нг/мл. У пациентов с уровнем каждого маркера (тропонин Т, N-концевой-проМНУП, sST2) выше медианы, риск смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причинам декомпенсации СН был выше на 850 %, 640 % и 590 %, соответственно (рис. 1) [32].

## sST2 у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Несмотря на большой объем данных исследований, у пациентов с СНсФВ ЛЖ диагностическая ценность sST2 изучена мало.



Адаптировано из: Emdin, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(19):2309-20.



Adapted from: Emdin, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(19):2309-20.

**Рисунок 1.** Мультимаркерная модель риска неблагоприятного исхода у пациентов с различными уровнями биомаркеров

N-МНУП — N-концевой-проМНУП, TT — высокочувствительный тропонин T. В качестве отрезных значений в данной модели используются следующие уровни биомаркеров: тропонин T — 18 нг/л; N-концевой-проМНУП — 1360 нг/л; sST2 — 27 нг/мл

**Figure 1.** Multimarker model of risk of adverse outcome in patients with different levels of biomarkers

NT-BNP — N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, TT — high-sensitivity troponin T, sST2 — soluble suppression of tumorigenesis-2. The following biomarker levels are used as cut-off values in this model: high-sensitivity troponin T — 18 ng / l, N-terminal natriuretic peptide pro-B-type — 1360 ng / l; sST2 — 27 ng / ml

Количество пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ в вышеупомянутом исследовании составило всего 5% (n=201) из 4268. В качестве отрезных значений для прогнозирования конечных точек у данной когорты пациентов были определены следующие уровни sST2:

- для риска смерти от всех причин — 30 нг/мл,
- для риска смерти от сердечнососудистых причин — 30 нг/мл,
- для риска госпитализаций вследствие декомпенсации ХСН — 29 нг/мл.

При данных отрезных значениях риск смерти от всех причин в подгруппе пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ и уровнем sST2 >30,0 нг/мл почти в два раза выше, чем у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ и уровнем sST2 ≤30,0 нг/мл (ОР 1,97, 95% ДИ: 1,21-3,21, p=0,007). Вероятность госпитализации вследствие декомпенсации СН в подгруппе пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ и уровнем sST2 >29,0 нг/мл почти в полтора раза выше, чем у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ

и уровнем sST2 ≤29,0 нг/мл (ОР 1,47, 95% ДИ: 1,02-2,14, p=0,040) [32].

В связи с малым количеством пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ прогностическая значимость sST2 в отношении летального исхода и госпитализаций является менее надежной, чем для когорты пациентов с низкой ФВ ЛЖ [32]. Результаты других исследований, оценивающих значимость концентрации sST2 у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, также являются недостаточно убедительными.

В исследовании Santhanakrishnan R., et al. (2012) было показано, что уровень sST2 выше у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ (n=50) по сравнению со здоровыми субъектами (n=50). Однако, после поправки на возраст, пол и клинические параметры разница не являлась статистически значимой. В данном исследовании sST2 не продемонстрировал способности разграничить группы в зависимости от наличия ХСН и значения ФВ ЛЖ. [33].

Wang Y.C., et al. (2013) обследовали 107 пациентов с гипертонической болезнью и ФВ ЛЖ >50 % (65±12 лет, 57 мужчин), среди них у 68 (64 %) была СНсФВ ЛЖ. В результате исследования были получены данные, показывающие, что для правильной диагностики СНсФВ ЛЖ предпочтительнее использовать sST2 (площадь под ROC-кривой 0,80, 95 % ДИ 0,70-0,89,  $p < 0,001$ ), чем N-концевой-проМНУП (площадь под ROC-кривой 0,70, 95 % ДИ 0,58-0,79,  $p = 0,003$ ). Многофакторный анализ подтвердил, что уровень sST2 >13,5 нг/мл независимо связан с наличием СНсФВ ЛЖ у пациентов с гипертонической болезнью (ОШ 11,7, 95 % ДИ 2,9-47,4,  $p = 0,001$ ) [34].

Jhund P.S., et al. (2014) изучали значимость sST2 у 296 пациентов из исследования «PARAMOUNT». Согласно полученным данным, более высокий уровень sST2 ассоциирован с пожилым возрастом, мужским полом, фибрилляцией предсердий (ФП), более высоким классом СН (NYHA) и уровнем N-концевого-проМНУП, более низкой скоростью клубочковой фильтрации. Повышение уровней sST2 было связано с более высоким [E/e'] (выраженность диастолической дисфункции ЛЖ) и увеличением размеров ЛП. Взаимосвязь оставалась неизменной после исключения пациентов с фибрилляцией предсердий. В многопараметрической модели мужской пол ( $p = 0,04$ ) и объем левого предсердия ( $p < 0,001$ ) были независимо связаны с более высоким уровнем sST2 [35].

В то время как в большинстве исследований ФП являлась критерием исключения, в работе Полянской Е.А. и соавт. (2020) была проведена оценка sST2, как раннего маркера СНсФВ ЛЖ у 60 пациентов в возрасте 67,0 [58,0; 78,5] лет с персистирующей формой ФП. У пациентов с СНсФВ ЛЖ и персистирующей формой ФП корреляционный анализ продемонстрировал прямую сильную взаимосвязь N-концевого-проМНУП и sST2 ( $r = 0,726$ ;  $p < 0,05$ ). Исследование показало, что у пациентов с персистирующей формой ФП уровень sST2 в крови более 16 нг/мл может быть использован как альтернативный N-концевому-проМНУП критерий ранней диагностики ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (площадь под кривой = 0,89), с чувствительностью — 80 % и специфичностью — 83 % [36].

В исследовании Parikh R.H., et al. (2016), включавшем 3915 пожилых пациентов без СН, уровень sST2 >35 нг/мл был ассоциирован с развитием СН (ОР 1,20; 95 % ДИ: 1,02–1,43) на протяжении медианы наблюдения 11,7 лет и смертью от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,21; 95 % ДИ: 1,02–1,44) на протяжении медианы наблюдения 13,7 лет.

Уровни sST2 >35 нг/мл были значимо связаны с развитием СН: СНсФВ ЛЖ развилась у 354 пациентов (ОР 1,52; 95 % ДИ: 1,12-2,07), СН с низкой ФВ ЛЖ — у 298 пациентов (ОР 1,93; 95 % ДИ: 1,43-2,61), однако при корректировке с учетом клинических факторов риска данная связь теряла свою значимость как для СНсФВ ЛЖ (ОР 1,27; 95 % ДИ: 0,92-1,75), так и для СН с низкой ФВ ЛЖ (ОР 1,38; 95 % ДИ: 0,98-1,93). В результате авторы исследования пришли к заключению об ограниченной

роли sST2 в качестве независимого предиктора возникновения СН у пожилых людей [37].

Биомаркер sST2 обладает высокой диагностической ценностью, однако его повышение встречается при ряде заболеваний с преобладающим Th2- иммунным ответом, таких как бронхиальная астма, легочный фиброз, ревматоидный артрит, коллагеновые сосудистые заболевания, сепсис, травмы, злокачественные новообразования, фибропролиферативные заболевания, глистные инфекции и язвенный колит [12, 13, 29].

В настоящее время исследования, посвященные концентрации sST2 рецептора при СНсФВ ЛЖ, демонстрируют неоднозначные результаты. Причиной этого является ретроспективная природа исследований, неоднородность критериев включения, приводящие к трудностям метаанализа. Тем не менее, биомаркер sST2 возможен в использовании для прогнозирования СНсФВ ЛЖ, в том числе и на амбулаторном этапе [28].

## Галектин-3

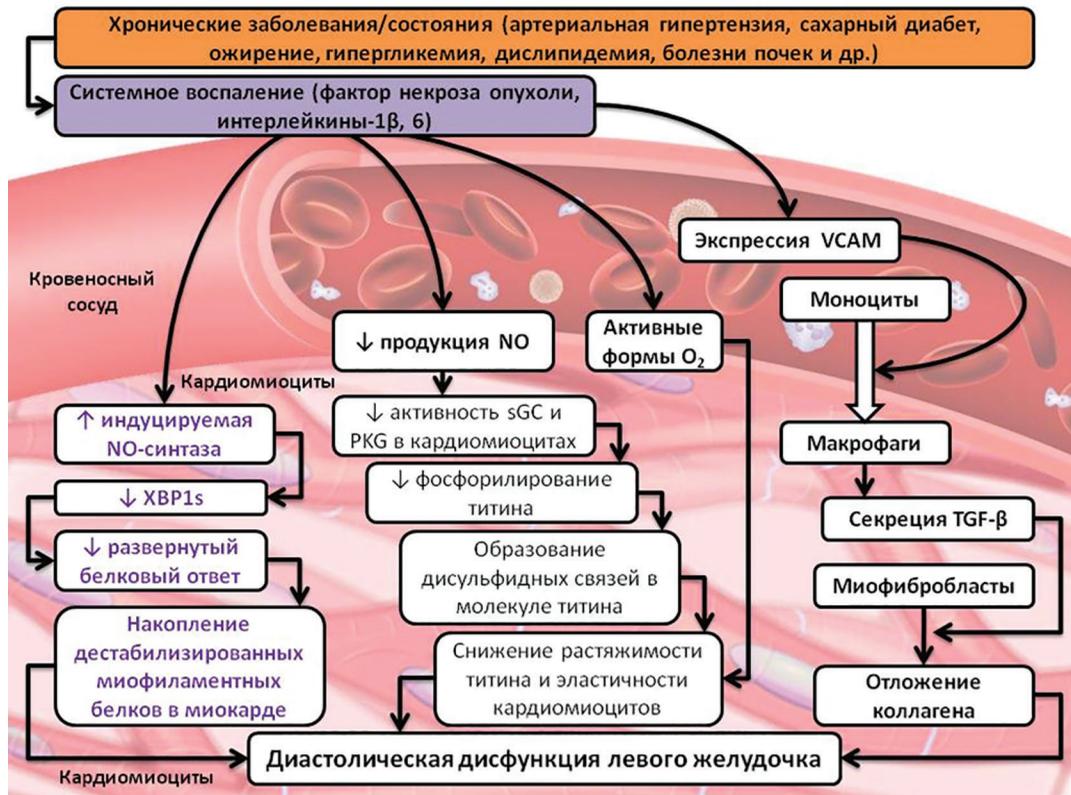
Галектин-3 является продуктом макрофагов и представляет собой  $\beta$ -галактозид-связывающий белок, участвующий в процессах фиброза и ремоделирования миокарда [13, 28]. Галектин-3 связан с развитием СН и принимает участие во множестве процессов, играющих роль в патофизиологии СНсФВ ЛЖ. В числе этих процессов:

- пролиферация миофибробластов,
- фиброгенез,
- восстановление тканей,
- воспаление,
- ремоделирование желудочков [28].

Фиброз миокарда приводит к повышению жесткости сердечной мышцы и является основным компонентом формирования СНсФВ ЛЖ. В основе фиброза лежат синтез коллагена (или снижение деградации коллагена), воспаление и окислительный стресс [28]. Отложение коллагена, снижение растяжимости титина и эластичности кардиомиоцитов приводит к повышению диастолической жесткости левого желудочка. Schiattarella G.G., et al. (2019) описали новый механизм развития диастолической жесткости левого желудочка, в основе которого лежит снижение развернутого белкового ответа, приводящего к накоплению децублизированных миофиламентных белков в миокарде (рис. 2) [38, 39].

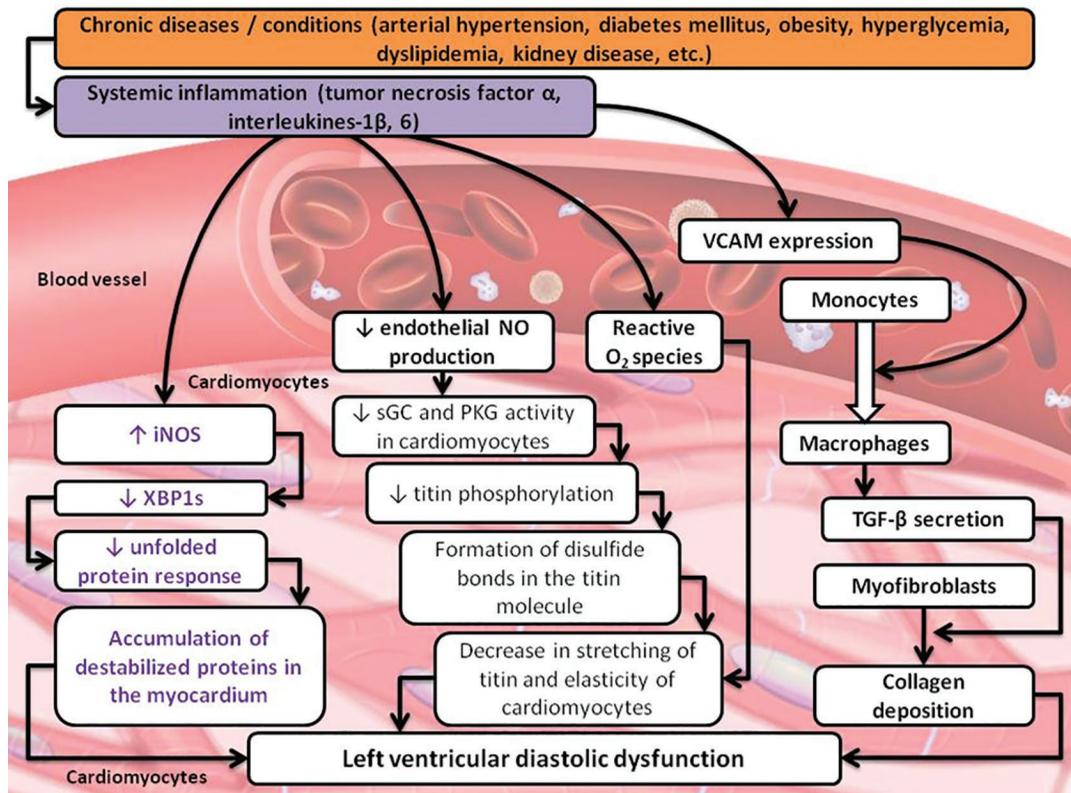
## Галектин-3 у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

На сегодняшний день клинико-диагностическая ценность галектина-3 у пациентов с СНсФВ описана в ряде исследований [28]. Впервые галектин-3 был идентифицирован как прогностический маркер СН



**Рисунок 2.** Патогенетические механизмы развития диастолической жесткости левого желудочка

VCAM — vascular-cell adhesion molecules, сосудистые молекулы клеточной адгезии; TGF-β — transforming growth factor β, трансформирующий ростовой фактор β; NO — nitric oxide, оксид азота; sGC — soluble guanylate cyclase, растворимая гуанилатциклаза; PKG — protein kinase G, протеинкиназа G; iNOS — inducible NO synthase, индуцируемая NO-синтаза; XBP1s — spliced X-box binding protein 1, сплайсированный X-box-связывающий белок 1



**Figure 2.** Pathogenetic mechanisms of development of left ventricular diastolic stiffness

VCAM — vascular-cell adhesion molecules; TGF-β — transforming growth factor β; NO — nitric oxide; sGC — soluble guanylate cyclase; PKG — protein kinase G; iNOS — inducible NO synthase; XBP1s — spliced X-box binding protein 1

в исследовании PRIDE [40]. В ряде последующих исследований данный маркер показал себя в роли независимого предиктора летальности [13, 41-45] и госпитализаций [13, 44, 45]. В исследовании COACH (Coordinating study evaluating Outcomes of Advising and Counselling in Heart failure) через 18 месяцев наблюдения 592 пациентов с СН II–IV классов по NYHA, скорректированных с учетом возраста, пола, МНУП, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и диабета, было обнаружено, что галектин-3 является независимым предиктором общей смертности и повторных госпитализаций по поводу СН (ОР 1,38, 95 % ДИ: 1,07–1,78,  $p=0,015$ ). При этом большее прогностическое значение отмечалось у пациентов с сохранённой ФВ ЛЖ [46].

В связи с ограничениями использования N-концевого-проМНУП при диагностике СНсФВ ЛЖ, Kanukurti J., et al. (2020) оценили диагностические возможности сывороточного галектина-3 в сравнении с N-концевым-проМНУП. Исследование включало 63 пациента с СНсФВ ЛЖ и 20 пациентов группы контроля, сопоставимых по основным клиническим характеристикам ( $p = 0,133$ ). Медиана возраста в группе контроля составила 57 лет, в основной — 57,33 года. Средние уровни сывороточного галектина-3 и N-концевого-проМНУП были значительно выше в основной группе, чем у лиц группы контроля (26,59 нг/мл против 5,27 нг/мл и 927 пг/мл против 49,3 пг/мл,  $p<0,0001$ ). Между сывороточными уровнями галектина-3 и N-концевого-проМНУП наблюдалась слабая положительная корреляция ( $r=0,21$ ,  $p=0,048$ ). При пороговом значении 10,1 нг/мл чувствительность галектина-3 составила 77,78 %, специфичность — 95 % в диагностике случаев СНсФВ ЛЖ с положительной прогностической ценностью 98 % и отрицательной прогностической ценностью 58,8 % (площадь под ROC-кривой =0,927). При этом чувствительность N-концевого-проМНУП при пороговом значении 160 пг/мл составила 71,43 %, а специфичность — 100 % в диагностике случаев СНсФВ ЛЖ с положительной прогностической ценностью 100 % и отрицательной прогностической ценностью 52,6 % (площадь под ROC-кривой 0,871). Была выявлена положительная корреляция уровня галектина-3 как с N-концевым-проМНУП, так и уровнями липидных фракций. Ввиду более высокой чувствительности и площади под ROC-кривой галектина-3, его диагностическая ценность выше, чем у N-концевого-проМНУП, что позволяет рассматривать галектин-3 в качестве лучшего маркера для диагностики СНсФВ ЛЖ. Одновременное использование галектина-3 и N-концевого-проМНУП может в большей степени улучшить выявление пациентов с СНсФВ ЛЖ и обеспечить более точную постановку клинического диагноза [47].

В исследовании Cui Y., et al. (2018) с участием 217 пациентов с СН (средний возраст пациентов с СНсФВ ЛЖ составил  $73\pm 9,19$  лет,  $n=172$ ; с СН с низкой ФВ ЛЖ —  $71,14\pm 8,59$  лет,  $n=45$ ) изучалась диагностическая

и прогностическая ценность галектина-3 и sST2. Более низкой ФВ ЛЖ соответствовали высокие концентрации галектина-3 и N-концевого-проМНУП ( $p < 0,0001$  для каждого маркера), за исключением sST2 ( $p=0,068$  по сравнению с контролем). По данным ROC-анализа галектин-3 и N-концевой-проМНУП с высокой точностью позволяли отличить пациентов с СНсФВ от группы контроля (галектин-3: площадь под кривой 0,819, 95 % ДИ 0,75-0,89,  $p < 0,0001$ ; N-концевой-проМНУП: площадь под кривой 0,806, 95 % ДИ 0,66-0,82,  $p < 0,0001$ ). sST2 не продемонстрировал ожидаемых результатов (площадь под кривой 0,584, 95 % ДИ: 0,49-0,68,  $p=0,17$ ). После корректировки на клинические факторы и N-концевой-проМНУП, выявлена сильная корреляционная связь между уровнем галектина-3 и высоким риском конечных событий у пациентов с СНсФВ ЛЖ, а отношение рисков при увеличении уровня галектина-3 на 1 стандартное отклонение составило 2,33 (95 % ДИ: 1,72-2,94,  $p=0,009$ ). В данном исследовании галектин-3 продемонстрировал превосходящую по сравнению с sST2 способность дифференцировать пациентов с СНсФВ от группы контроля и СН с низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ ЛЖ) [48].

Галектин-3, как и sST2, является заслуживающим интереса биомаркером, участвующим в патофизиологических процессах при СНсФВ. Однако в связи с отсутствием клинических алгоритмов, устанавливающих значение конкретных пороговых значений, клиническое значение как галектина-3, так и sST2 остается неопределенным, что требует дальнейшего изучения.

## Копептин

Копептин — маркер сердечно-сосудистых заболеваний, представляет собой C-терминальный фрагмент провазопрессина (СТ-ргоAVP), образуется в результате расщепления предшественника антидиуретического гормона (АДГ). Копептин секретируется в эквивалентных количествах к АДГ и обладает большей стабильностью: концентрации данного биомаркера сохраняются в крови в течение нескольких дней после забора крови [12 49]. Уровень копептина в крови у здоровых людей составляет от 1 до 12 пмоль/л со средним значением  $< 5$  пмоль/л [12].

## Копептин у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Hage C. et al. (2015) исследовали прогностическую значимость копептина у пациентов с СНсФВ ЛЖ в отношении комбинированной конечной точки (смертности от всех причин и госпитализации с СН). Подисследование включало 86 пациентов с симптомами острой СН и ФВ ЛЖ  $\geq 45$  %. Период наблюдения

составил в среднем 579 дней. У пациентов с СНсФВ ЛЖ уровень копептина был выше, чем в контрольной группе (13,56 (8,56; 20,55) и 5,98 (4,15; 9,42) пмоль/л, соотв.,  $p < 0,001$ ). Установлена связь между копептином и N-концевым-проМНУП ( $r=0,223$ ;  $p=0,040$ ). По результатам одномерного регрессионного анализа Кокса была выявлена прогностическая ценность копептина в отношении комбинированной конечной точки (ОР 1,56, 95 % ДИ: 1,03-2,38;  $p=0,037$ ), однако после поправки на N-концевой-проМНУП данная взаимосвязь не имела значимости (ОР 1,39, 95 % ДИ: 0,91-2,12;  $p=0,125$ ).

Таким образом, у пациентов с СНсФВ ЛЖ отмечается повышение уровня копептина, коррелирующего с уровнем N-концевого-проМНУП и обладающего прогностической ценностью. В связи с малым количеством данных требуется дальнейшее изучение биомаркера у пациентов с СНсФВ ЛЖ [50].

## Заключение

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка на сегодняшний день рассматривается как комплексная проблема, представляющая собой совокупность многих заболеваний с характерной клинической картиной и неблагоприятным прогнозом. В настоящее время подавляющее большинство данных получено в исследованиях биомаркеров у пациентов с СН и низкой ФВ ЛЖ. Количество работ, посвященных анализу биомаркеров у пациентов с СНсФВ ЛЖ недостаточно.

Такие биомаркеры, как НУП, sST2, копептин и галектин-3 возможно рассматривать в качестве инструмента стратификации риска и оценки прогноза при ХСН. Комбинация данных биомаркеров в мультимаркерной модели может повысить прогностическую значимость. Мультимаркерный подход в диагностике СНсФВ ЛЖ позволит проводить комплексную оценку прогноза с учетом как «гемодинамической» стороны миокардиального стресса (перегрузка давлением или объемом, маркеры — НУП), так и «механической» (фиброз / гипертрофия / ремоделирование сердца, маркер — sST2). Для успешного внедрения мультимаркерной модели в алгоритмы диагностики ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ требуется проведение клинических исследований, в которых будут установлены конкретные пороговые значения каждого маркера.

## Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**Ларина В.Н.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственная за все аспекты работы

**Лунев В.И.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9002-7749>): сбор, анализ и интерпретации данных, подготовка рукописи, ответственный за все аспекты работы

## Author Contribution

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

**Larina V.N.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>): concept and design development, collection, analysis and interpretation of data, validation of important intellectual content, final approval of the manuscript for publication, responsible for all aspects of the work

**Lunev V.I.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9002-7749>): collection, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript, responsible for all aspects of the work

## Список литературы/ References:

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ОССН — РКО — РНМОТ. СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ХРОНИЧЕСКАЯ (ХСН) И ОСТРАЯ ДЕКОМПЕНСИРОВАННАЯ (ОДСН). ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ. Кардиология. 2018; 58(6S): 8-158. doi: 10.18087/cardio.2475  
Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018; 58(6S): 8-158. doi: 10.18087/cardio.2475 [in Russian]
2. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016; (8): 7-13. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.  
Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian journal of cardiology*. 2016; 8: 7-13. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13. [in Russian]
3. Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Салтыкова Д.Ф. и др. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2015; 55(5): 22-8. doi: 10.18565/cardio.2015.5.22-28.  
Oshchepkova E.V., Lazareva N.V., Satlykova D.F. The first results of the Russian register of chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2015; 55(5): 22-8. doi: 10.18565/cardio.2015.5.22-28 [in Russian]
4. Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика. Кардиология. 2018; 58(4S): 55-64. doi: 10.18087/cardio.2467.  
Gavryushina S.V., Ageev F.T. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: epidemiology, patient «portrait», clinic, and diagnostics. *Kardiologiya*. 2018; 58(4S): 55-64. doi: 10.18087/cardio.2467 [in Russian]
5. Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(11): 4083. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4083.  
Russian Society of Cardiology (RSC) 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(11): 4083. [in Russian] doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4083
6. Thibodeau J., Turer A., Gualano S., et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail*. 2014; 2(1): 24-31. doi: 10.1016/j.jchf.2013.07.009.
7. Ceron M., Rosa G., Jorge L., et al. Association of types of dyspnea including 'bendopnea' with cardiopulmonary disease in primary care. *Rev Port Cardiol*. 2017; 3(36): 179-86. doi:10.1016/j.repc.2016.08.007
8. Larina V.N., Poryadin G.V., Bogush N.L., et al. Clinical profile of elderly patients with chronic heart failure and bendopnea. *Pol Arch Intern Med*. 2019; 129(12): 939-941. doi:10.20452/pamw.15016 [in Russian]

9. Орлова Я.А., Ткачева О.Н., Арутюнов Г.П., и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов общества специалистов по сердечной недостаточности, российской ассоциации геронтологов и гериатров и евразийской ассоциации терапевтов. Кардиология. 2018; 58(512): 42–72. doi: 10.18087/cardio.256  
Orlova Ya. A., Tkacheva O. N., Arutyunov G. P., et al. Features of diagnostics and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion of the Society of Experts in Heart Failure, Russian Association of Gerontologists, and Euroasian Association of Therapists. Kardiologiya. 2018; 58(512): 42–72. doi: 10.18087/cardio.256 [in Russian]
10. Фролова Е.В. Особенности клинической картины сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте. Кардиология. 2018; 58(85): 4-11. doi: 10.18087/cardio.2487.  
Frolova E.V. The clinical features of heart failure in elderly and old age. Kardiologiya. 2018; 58(85): 4-11. doi: 10.18087/cardio.2487 [in Russian].
11. Gurina N.A., Frolova E.V., Degryse J.M. Roadmap of Aging in Russia: The Prevalence of Frailty in Community-Dwelling Older Adults in the St. Petersburg District—The «Crystal» Study J Am Geriatr Soc. 2011; 59(6): 980-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03448.x
12. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. и др. 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  
Aliyeva A.M., Reznik E.V., Hasanova E.T. CLINICAL VALUE OF BLOOD BIOMARKERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(5):3 33-345. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345 [in Russian].
13. Медведева Е.А., Суркова Е.А., Лимарева Л.В. и др. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ, СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. Российский кардиологический журнал. 2016; (8): 86-91. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-86-91  
Medvedeva E.A., Surkova E.A., Limareva L.V. MOLECULAR BIOMARKERS FOR DIAGNOSTICS, RISK STRATIFICATION AND PREDICTION OF CHRONIC HEART FAILURE. Russian Journal of Cardiology. 2016; (8): 86-91. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-86-91 [in Russian]
14. Козлов И.А., Харламова И.Е. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение. Общая реаниматология. 2009; 5(1): 89. doi: 10.15360/1813-9779-2009-1-89  
Kozlov I.A., Kharlamova I.Y. Natriuretic Peptides: Biochemistry, Physiology, Clinical Implication. General Reanimatology. 2009; 5(1): 89. [in Russian]
15. Sudoh T., Minamino N., Kangawa K. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. Biochem Biophys Res Commun. 1990; 168(2): 863-70. doi: 10.1016/0006-291x(90)92401-k.
16. Chen H.H., Grantham J.A., Schirger J.A. et al. Subcutaneous administration of brain natriuretic peptide in experimental heart failure. J Am Coll Cardiol. 2000; 36(5): 1706-12. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00911-6.
17. Chen H.H., Schirger J.A., Cataliotti A. Intact acute cardiorenal and humoral responsiveness following chronic subcutaneous administration of the cardiac peptide BNP in experimental heart failure. Eur J Heart Fail. 2006; 8(7): 681–686. doi: 10.1016/j.ejheart.2005.12.005
18. Schirger J.A., Heublein D.M., Chen H.H. et al. Presence of Dendroaspis natriuretic peptide-like immunoreactivity in human plasma and its increase during human heart failure. Mayo Clin Proc. 1999;74(2):126-30. doi: 10.4065/74.2.126.
19. Хирманов В.Н. Натрийуретические пептиды — семейство регуляторов системы кровообращения. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017; 10(1-2): 3-25 doi: 10.17116/kardio201710123-25.  
Khirmanov V.N. THE ROLE OF NATRIURETIC PEPTIDES IN REGULATION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM. Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2017; 10(1-2): 3-25 doi: 10.17116/kardio201710123-25 [in Russian]
20. Серезина Е.К., Обрезан А.Г. Биомаркеры повреждения и ремоделирования миокарда в диагностике сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 10(1): 23-26.  
Serezshina E.K., Obrezan A.G. Myocardial damage and remodelling biomarkers in the diagnosis of heart failure with a preserved ejection fraction. RMJ. Medical Review. 2019; 10(1): 23–26. [in Russian]
21. Ларина В.Н. Хроническая сердечная недостаточность. В помощь врачу амбулаторного звена: монография. Москва: Издательство РАМН. 2019; 168 с.  
Larina V.N. Chronic heart failure. To help the outpatient physician: monograph. Moscow: Publishing House RAMS. 2019; 168 p. [in Russian].
22. Камардинов Д.Х., Сонгуров Р.Н., Иошина В.И. и др. Растворимый ST2 — как биомаркер, инструмент стратификации риска и терапевтическая мишень у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2020; 60(2): 111-121. doi: 10.18087/cardio.2020.2.n816  
Kamardinov D.K., Songurov R.N., Ioshina V.I., et al. Soluble ST2 — as a biomarker, a tool for risk stratification and therapeutic target in patients with chronic heart failure. Kardiologiya. 2020; 60(2): 111-121. doi: 10.18087/cardio.2020.2.n816 [in Russian].
23. Yancy C., Jessup M., Bozkurt B., et al. Task Force on Practice Guidelines. 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-e327. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
24. McMurray J., Adamopoulos S., Anker S., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2012; 33(14): 1787-847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
25. Moertl D., Berger R., Struck J., et al. Comparison of midregional pro-atrial and B-type natriuretic peptides in chronic heart failure: influencing factors, detection of left ventricular systolic dysfunction, and prediction of death. J Am Coll Cardiol. 2009; 53(19): 1783-90. doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.057.
26. Тюрин И.Н., Раутбарт С.А., Проценко Д.Н. и др. Биомаркер напряжения миокарда NT-проBNP у больных с абдоминальным сепсисом и септическим шоком. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020; 24(1): 65-77. doi: 10.21688/1681-3472-2020-1-65-77  
Tyurin I.N., Rautbart S.A., Protsenko D.N. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a biomarker of myocardial stress in abdominal sepsis and septic shock. Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya. 2020; 24(1): 65-77. doi: 10.21688/1681-3472-2020-1-65-77. [in Russian]

27. Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и легочная гипертензия: мозговой натрийуретический пептид как маркер легочной гипертензии. Пульмонология. 2013; (3): 31-35. doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-31-35.  
Neklyudova G.V., Avdeev S.N., Baymakanova G.E. Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: brain natriuretic peptide as a marker of pulmonary hypertension. PULMONOLOGIYA. 2013; (3): 31-35. doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-31-35 [in Russian]
28. Michalska-Kasiczak M., Bielecka-Dabrowa A., von Haehling S., et al. Biomarkers, myocardial fibrosis and co-morbidities in heart failure with preserved ejection fraction: an overview. Archives of Medical Science. 2018; 14(4): 890-909. doi: 10.5114/aoms.2018.76279.
29. Муксинова М.Д., Нарусов О.Ю., Скворцов А.А. Натрийуретические пептиды и растворимый ST2-рецептор: роль в диагностике, стратификации риска и лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиологический вестник. 2019; 14(4): 22-33. doi: 10.36396/MS.2019.15.4.003.  
Muksinova, M.D., Narusov, O.Yu., Skvortsov, A.A. Natriuretic peptides and soluble ST2 receptor: role in the diagnosis, risk stratification and treatment of patients with chronic heart failure. Kardiologicheskii vestnik. 2019; 14(4): 22-33. doi: 10.36396/MS.2019.15.4.003. [in Russian]
30. Копьева К.В., Гракова Е.В., Тепляков А.Т. НОВЫЕ МАРКЕРЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ NT-proBNP И ИНТЕРЛЕЙКИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ — ЧЛЕНОВ СЕМЕЙСТВА ST2. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7(1): 94-101. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101  
Kopeva K.V., Grakova E.V., Teplyakov A.T. NEW BIOMARKERS OF HEART FAILURE: DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF NT-proBNP AND INTERLEUKIN RECEPTOR FAMILY MEMBER ST2. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7(1): 94-101. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101 [in Russian]
31. Aimo A., Vergaro G., Passino C., et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure. JACC: Heart Failure. 2017; 5(4): 280-6. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.010
32. Emdin M., Aimo A., Vergaro G., et al. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NTproBNP and High-Sensitivity Troponin T. Journal of the American College of Cardiology. 2018; 72(19): 2309-20. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2165
33. Santhanakrishnan R., Chong J.P., Ng T.P., et al. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2012; 14(12): 1338-47. doi: 10.1093/eurjhf/hfs130.
34. Wang Y.C., Yu C.C., Chiu F.C., et al. Soluble ST2 as a biomarker for detecting stable heart failure with a normal ejection fraction in hypertensive patients. J Card Fail. 2013; 19(3): 163-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.01.010.
35. Jhund P.S., Claggett B.L., Zile M.R., et al. Soluble ST2 is associated with markers of diastolic dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction in the PARAMOUNT trial. Eur Heart J. 2014; 35: 340-1.
36. Полянская Е.А., Козиолова Н.А., Миронова С.В. Оценка стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, как раннего маркера хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(1): 3705. doi: 10.15829/1560-4071-2020-1-3705  
Polyanskaya E.A., Kozioleva N.A., Mironova S.V. Evaluation of ST2 as an early marker of heart failure with a preserved left ventricular ejection fraction in patients with persistent atrial fibrillation. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(1): 3705. Doi: 10.15829/1560-4071-2020-1-3705 [in Russian]
37. Parikh R.H., Seliger S.L., Christenson R., et al. Soluble ST2 for Prediction of Heart Failure and Cardiovascular Death in an Elderly, Community-Dwelling Population. J Am Heart Assoc. 2016; 5(8): e003188. doi: 10.1161/JAHA.115.003188.
38. Schiattarella G.G., Altamirano F., Tong D., et al. Nitrosative stress drives heart failure with preserved ejection fraction. Nature. 2019; 568(7752): 351-356. doi: 10.1038/s41586-019-1100-z.
39. Paulus W.J. Unfolding Discoveries in Heart Failure. N Engl J Med. 2020; 382(7): 679-682. doi: 10.1056/NEJMcibr1913825.
40. van Kimmenade R.R., Januzzi J.L. Jr., Ellinor P.T., et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. J Am Coll Cardiol. 2006; 48 (6): 1217-24. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.061.
41. Carrasco-Sanchez F.J., Aramburu-Bodas O., Salamanca-Bautista P., et al. Predictive value of serum galectin-3 levels in patients with acute heart failure with preserved ejection fraction. Int J Cardiol. 2013; 169 (3): 177-82 doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.081.
42. de Boer R., Lok D., Jaarsma T., et al. 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.
43. Lok D., Van Der Meer P., de la Porte P., et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. Clin Res Cardiol. 2010; 99(5): 323-8. doi:10.1007/s00392-010-0125-y.
44. Lok D., Lok S., Bruggink-André de la Porte P. et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. Clin Res Cardiol. 2012; 102(2):103-10. doi:10.1007/s00392-012-0500-y.
45. van der Velde A., Gullestad L., Ueland T., et al. 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(2): 219-26. doi: 10.1161/circheartfailure.112.000129.
46. de Boer R.A., Lok D.J., Jaarsma T., et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. Ann Med. 2011; 43(1): 60-8. doi: 10.3109/07853890.2010.538080.
47. Kanukurti J., Mohammed N., Sreedevi N.N. et al. Evaluation of Galectin-3 as a Novel Diagnostic Biomarker in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. J Lab Physicians. 2020; 12(2): 126-132. doi: 10.1055/s-0040-1716608.
48. Cui Y., Qi X., Huang A. et al. Differential and Predictive Value of Galectin-3 and Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 (sST2) in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Med Sci Monit. 2018; 24: 5139-5146. doi: 10.12659/MSM.908840.
49. Yoshikawa Y., Shiomi H., Kuwahara K. et al. Utility of copeptin for predicting long-term clinical outcomes in patients with heart failure. J Cardiol. 2019; 73(5): 379-385. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.11.008.
50. Hage C., Lund L.H., Donal E. et al. Copeptin in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the prospective KaRen-study. Open Heart. 2015; 2(1): e000260. doi: 10.1136/openhrt-2015-000260.