

Биомаркеры повреждения и ремоделирования миокарда в диагностике сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса

Е.К. Серезина¹, профессор А.Г. Обрезан²

¹ООО «ММЦ «СОГАЗ», Москва

²ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Сердечная недостаточность (СН) с сохранной фракцией выброса (HFpEF — heart failure with preserved ejection fraction) является весьма распространенным заболеванием во всем мире, и численность пациентов с данной патологией с каждым годом лишь возрастает, однако многие вопросы, касающиеся наилучшего диагностического подхода, остаются без ответа. Диагностика HFpEF часто является клинической проблемой, и это особенно актуально для амбулаторных больных на ранней стадии заболевания без явных признаков СН. В последнее время в диагностике HFpEF уделяется большое внимание биохимическим исследованиям, позволяющим оценить активность повреждения и ремоделирования миокарда. Было показано, что плазматические биомаркеры точно отражают изменения гемодинамической нагрузки на сердечную мышцу, фиброз миокарда, поэтому они могут быть значимыми для диагностики и ведения пациентов с HFpEF. Благодаря объективности, воспроизводимости и доступности биомаркеров, отражающих гемодинамическую нагрузку на миокард и его ремоделирование, они могут стать значимым дополнением в диагностике HFpEF, оценке эффективности проводимой терапии, а также в прогнозировании риска сердечно-сосудистых осложнений. Акцентируя внимание на новых биомаркерах фиброза и воспаления, таких как sST2, GDF-15 и галектин-3, связанных с диастолической дисфункцией левого желудочка, следует отметить их перспективность, однако до сих пор отсутствуют крупные исследования с большими выборками пациентов с HFpEF.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сохранная фракция выброса, биомаркеры, ремоделирование, фиброз, sST2, галектин-3.

Для цитирования: 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.

ABSTRACT

Myocardial damage and remodelling biomarkers in the diagnosis of heart failure with a preserved ejection fraction

E.K. Serezshina¹, A.G. Obrezan²

¹LLC "MMC "SOGAZ", Moscow

²St. Petersburg State University

Cardiac failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a common disease worldwide and the number of patients with this pathology is increasing every year. However, many issues regarding the best diagnostic approach remain unanswered. HFpEF diagnosis is often a clinical problem, which is particularly true for outpatients at an early disease stage without obvious signs of heart failure. Recently, much attention has been paid to biochemical trials to assess the activity of myocardium damage and remodeling in HFpEF diagnosis. It has been shown that plasmatic biomarkers accurately reflect changes in the hemodynamic load on the heart muscle, myocardial fibrosis, so they can be significant for the diagnosis and patient management with HFpEF. Due to the objectivity, repeatability and accessibility of biomarkers (reflecting the hemodynamic load on the myocardium and its remodelling), they can be a significant complement to HFpEF diagnosis, therapy effectiveness assessment, as well as in predicting the risk of cardiovascular complications. Focusing on new fibrosis and inflammation biomarkers, such as sST2, GDF-15, galectin-3, associated with diastolic dysfunction of the left ventricle, their future outlook should be noted. However, there are still no large trials with large enrolled sets with HFpEF.

Keywords: heart failure, preserved ejection fraction, biomarkers, remodelling, fibrosis, sST2, galectin-3.

For citation: 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.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что сердечная недостаточность (СН) с сохранной фракцией выброса (HFpEF — heart failure with preserved ejection fraction) является весьма распространенным заболеванием во всем мире и численность пациентов с данной патологией с каждым годом лишь возрастает, многие вопросы, касающиеся наилучшего диагностическо-

го подхода, остаются без ответа. Диагностика HFpEF часто становится клинической проблемой, и это особенно актуально для амбулаторных больных на ранней стадии заболевания без явных признаков СН [1].

Согласно рекомендациям Европейского сообщества кардиологов необходимыми компонентами для постановки диагноза HFpEF являются [2]:

- ♦ повышение уровня натрийуретического пептида (BNP ≥ 35 пг/мл или уровень NT-proBNP ≥ 125 пг/мл);
- ♦ сохраненная фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) более 50% (ФВЛЖ $\geq 50\%$);
- ♦ дополнительные нарушения структуры и/или функции сердца;
 - ♦ индекс объема левого предсердия (ЛП) > 34 мл/м²;
 - ♦ индекс массы ЛЖ ≥ 115 г/м² для мужчин и ≥ 95 г/м² для женщин;
 - ♦ отношение E к E' ≥ 13 , где E — ранняя диастолическая скорость потока крови на митральном клапане, E' — ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана по результатам тканевой доплерографии;
 - ♦ средняя E' в перегородке и боковой стенке ЛЖ < 9 см/с.

В случае диагностических сомнений пациенту могут быть выполнены стресс-тесты или инвазивное измерение повышенного давления наполнения ЛЖ [3].

МНОГООБРАЗИЕ БИОМАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА

В настоящее время в диагностике HFrEF уделяется большое внимание биохимическим исследованиям, позволяющим оценить активность повреждения и ремоделирования миокарда. Было показано, что плазматические биомаркеры точно отражают изменения гемодинамической нагрузки на сердечную мышцу, фиброз миокарда, поэтому они могут являться значимыми для диагностики и ведения пациентов с HFrEF [4]. Например, матриксные металлопротеиназы, их тканевые ингибиторы и белки, обрабатывающие коллаген, пропептиды коллагена и телопептиды коллагена отражают изменения в гомеостазе коллагена и переход от артериальной гипертензии без поражения органов-мишеней к клинически симптоматическому HFrEF [4, 5]. Галектин-3 и растворимый ингибитор онкогенности 2 (sST2 — soluble suppression of tumorigenicity 2) отражают общую степень фиброза и тяжести HFrEF, что позволяет их использовать для определения ранней стадии развития СН, вызванной фиброзом. Помимо вышеупомянутых маркеров, ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15 — growth differentiation factor 15) и микроРНК являются перспективными новыми биомаркерами для выявления фиброза [4–7].

Рассмотрим подробнее наиболее актуальные из биомаркеров HFrEF.

НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ

В настоящее время использование натрийуретических пептидов является «золотым стандартом» диагностики СН. Биологически активный BNP и его неактивный аминоконцевой фрагмент NT-proBNP синтезируются миокардом желудочков в ответ на растяжение миоцитов или перегрузку давлением. Основными физиологическими эффектами BNP являются натрийурез, вазодилатация, ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы [8, 9]. NT-proBNP не оказывает прямого воздействия на данные системы, и период его полураспада составляет примерно 1–2 ч, в то время как BNP имеет весьма короткий период полураспада — приблизительно 20 мин [10, 11].

Недавние исследования показали, что уровни BNP и NT-proBNP в плазме являются достоверными биомаркерами для диагностики и прогноза пациентов с СН. Однако существуют и ограничения на использование натрийуретического пептида, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Помимо возраста пациента и функции ЛЖ, многие другие факторы, такие как ожирение, почечная дисфункция, предсердные аритмии и кардиотоксические агенты, а также структурные заболевания сердца, влияют на клиническую интерпретацию BNP и NT-proBNP [12].

Стимулом для производства BNP является повышенное диастолическое давление в камерах сердца. У пациентов с HFrEF обычно имеются меньшая полость и более толстые стенки ЛЖ, их конечное напряжение в диастолу намного ниже, чем при СН со сниженной ФВ (HFrEF — heart failure with reduced ejection fraction) даже в условиях высокого диастолического давления. Ввиду этого у пациентов с HFrEF уровни данных биомаркеров ниже, чем у пациентов с HFpEF [13].

Действующие руководства, рекомендуемые пороговые значения для всех типов СН, акцентируют внимание на выявлении пациентов с HFrEF и более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в то время как повышенные пороговые значения BNP и NT-proBNP ограничивают выявление пациентов с HFrEF [14–16].

В настоящее время оценка уровней натрийуретических пептидов у пациентов с разными видами СН затруднена ввиду того, что все еще не определены пороговые значения распознавания и мониторинга HFrEF и HFpEF. Это может быть важной информацией для будущих исследований HFrEF и подтверждает тот факт, что применение натрийуретических пептидов в качестве единственных маркеров СН может быть недостаточным [17,18].

В заключение следует отметить, что использование уровня натрийуретических пептидов в плазме крови для диагностики HFrEF не должно быть изолировано от клинического контекста и эхокардиографии. Поскольку на концентрацию натрийуретических пептидов влияют многие факторы, помимо диастолической функции, их измерения могут давать ложноположительные результаты. В этом контексте, помимо натрийуретических пептидов, необходимы дополнительные биомаркеры для комплексной оценки HFrEF [7].

РАСТВОРИМЫЙ ИНГИБИТОР ОНКОГЕННОСТИ 2

Источником sST2 является рецептор семейства интерлейкина-1, который экспрессируется в кардиомиоцитах и фибробластах при их механическом напряжении и, таким образом, рассматривается как биомаркер фиброза миокарда, растяжения сердца и ремоделирования сердечно-сосудистой системы [19–21]. Обнаружено, что sST2 имеет диагностическую и прогностическую ценность у пациентов с дестабилизированной СН, острым коронарным синдромом [21] и тяжелой хронической СН, и он был включен в рекомендации американской ассоциации кардиологов 2013 г. для дополнительной стратификации риска у пациентов с острой и хронической СН [23]. Однако диагностическая полезность sST2 у пациентов с HFrEF изучена недостаточно хорошо. К.В. Shah et al. [19] предоставили первые доказательства того, что уровни sST2 могут иметь значение у пациентов с HFrEF. Y.C. Wang et al. [24] обследовали 107 пациентов с гипертонической болезнью

и HFrEF. Среди них 68 имели симптомы HFrEF. Интересно, что концентрация sST2 была значительно ниже у пациентов с $E/E' < 8$ по сравнению с пациентами, имевшими $E/E' 8-15$ или > 15 . Многофакторный анализ показал, что $sST2 > 13,5$ нг/мл связан с наличием HFrEF. P.S. Jhund et al. [25] исследовали 296 пациентов, проходивших лечение по поводу HFrEF ингибитором ангиотензинового рецептора неприлизин и блокатором рецепторов ангиотензина II с измерением sST2 (PARAMOUNT). Более высокий уровень этого биомаркера был связан с более старшим возрастом, высоким классом СН, высоким содержанием NT-проBNP, мужским полом, фибрилляцией предсердий, более низкой скоростью клубочковой фильтрации. Повышение уровня sST2 было связано с более высоким значением E/E' и большим размером ЛП. P.S. Jhund et al. [25] также выявили связь между более высоким уровнем sST2 и мужским полом, повышением класса СН и объемом ЛП.

Подводя итог исследованиям роли концентрации sST2 в HFrEF, можно заключить, что измерение его уровней полезно для стратификации риска смерти и прогноза пациентов с СН, помимо других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [26]. Концентрация sST2 показала слабую корреляцию с функциональным классом СН, фракцией выброса ЛЖ, другими показателями сердечной деятельности и функцией почек [27, 28]. Таким образом, растворимый ингибитор онкогенности можно использовать в качестве биомаркера для прогнозирования HFrEF, однако необходимо больше исследований для выявления дополнительных корреляций между концентрацией sST2 в крови и другими маркерами HFrEF.

ГАЛЕКТИН-3

Еще одним перспективным биомаркером в диагностике HFrEF является галектин-3. Фиброз миокарда, приводящий к увеличению его жесткости, является проявлением синтеза коллагена (или уменьшенной деградации коллагена), воспаления и окислительного стресса, что, в свою очередь, является основным компонентом патофизиологии HFrEF [29–32]. Недавние исследования подтвердили, что галектин-3 связан с развитием HFrEF и что он участвует в различных процессах, в т. ч. в пролиферации миофибробластов, фиброгенезе, восстановлении тканей, воспалении и ремоделировании желудочков [32–35]. В контексте определения различных фенотипов СН измерение циркулирующего галектина-3 может иметь важное значение, поскольку повышенные уровни галектина-3 обнаружены у пациентов с нарушениями диастолической функции ЛЖ, но без симптоматической СН [36]. Было высказано предположение, что этот биомаркер может помочь в диагностике HFrEF, особенно у пациентов с гипертонией, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом [10, 11]. В настоящее время лишь в нескольких исследованиях описана клиническая ценность галектина-3 у пациентов с HFrEF. Например, в исследовании С.К. Wu et al. [37] уровни галектина-3 в плазме и миокарде коррелировали с выраженностью диастолической дисфункции. В субанализе около 200 пациентов с диагнозом острой декомпенсации СН уровни галектина-3 коррелировали с эхокардиографическими показателями более высокого давления наполнения (более высокое значение отношения E/E'),

ТОРАСЕМИД
Диувер

ЕЩЁ МНОГОЕ ПРЕДСТОИТ УСПЕТЬ!

ДИУВЕР – РЕФЕРЕНТНЫЙ ТОРАСЕМИД¹
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АГ И ОТЕЧНОГО СИНДРОМА
РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА²



СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА. Регистрационный номер: ЛС-001027 от 31.08.2010. Торговое наименование: Диувер. Международное непатентованное наименование (МНН): торасемид. Действующее вещество: торасемид – 5,00 мг, 10,00 мг. Лекарственная форма: таблетки. Показания к применению: отечный синдром различного генеза, в т. ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени, легких и почек; артериальная гипертензия. Противопоказания: повышенная чувствительность к торасемиду или к любому из компонентов препарата; у пациентов с аллергией на сульфонамиды; почечная недостаточность с анурией; печеночная кома и прекома; выраженная гипокалиемия; выраженная гипонатриемия; гиповолемия или дегидратация; резко выраженные нарушения оттока мочи любой этиологии; гликозидная интоксикация; острый гломерулонефрит; декомпенсированный аортальный и митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; повышение центрального венозного давления; гиперурикемия; возраст до 18 лет; период лактации; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (полную информацию см. в инструкции по применению). Способ применения и дозы: внутрь, один раз в день, после завтрака, запивая небольшим количеством воды. Отечный синдром различного генеза, в т. ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени, легких и почек: обычная терапевтическая доза составляет 5 мг внутрь один раз в день. При необходимости дозу следует постепенно увеличить до 20–40 мг один раз в день, в отдельных случаях до 200 мг в день. Препарат назначают на длительный период или до момента исчезновения отеков. Артериальная гипертензия: начальная доза составляет 2,5 мг (1/2 таблетки по 5 мг) один раз в день. При необходимости доза может быть увеличена до 5 мг один раз в день. Пациентам пожилого возраста коррекции дозы не требуется (полную информацию см. в инструкции по применению). Побочное действие: гипонатриемия, гипохлоремия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия, метаболический алкалоз, чрезмерное снижение артериального давления, ортостатическая гипотензия, коллапс, тахикардия, аритмии, снижение объема циркулирующей крови, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, преходящее повышение концентрации креатинина и мочевины в крови, повышение концентрации мочевой кислоты в крови, что может вызвать или усилить проявления подагры, снижение толерантности к глюкозе, олигурия, острая задержка мочи, интерстициальный нефрит, гематурия, снижение потенции, тошнота, рвота, диарея, внутрипочечный холестаз, повышение активности «печеночных» ферментов, острый панкреатит, нарушение слуха, обычно обратимое, и/или шум в ушах, особенно у пациентов с почечной недостаточностью или гипопроteinемией, парестезии, кожный зуд, крапивница, другие виды сыпи или буллезное поражение кожи, полиморфная эритема, эксфолиативный дерматит, пурпура, лихорадка, васкулит, эозинофилия, фотосенсибилизация; тяжелые анафилактические или анафилактоидные реакции вплоть до шока, которые до настоящего времени были описаны лишь после внутривенного введения; тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая или гемолитическая анемия (Полную информацию см. в инструкции по применению). Особые указания: применять строго по назначению врача. Пациенты с повышенной чувствительностью к сульфаниламидам и производным сульфонилмочевины могут иметь перекрестную чувствительность к препарату Диувер. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. ГРЛС <https://grls.rosminzdrav.ru/> 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Диувер.

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ. ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ ИНФОРМИРОВАНИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. НЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ ДЕМОНСТРАЦИИ ПАЦИЕНТАМ.

диастолической дисфункцией (более низкая E') и клапанной регургитацией [38]. В целом галектин-3, как и sST2, интересен тем, что может быть использован в качестве биомаркера в диагностике HFrEF. Тем не менее диагностическая значимость данного маркера остается не вполне ясной ввиду отсутствия клинических исследований и алгоритмов, устанавливающих его определенные пороговые значения.

Адреномедуллин

Обращает внимание на себя малоизученный биомаркер, связанный с симпатической активностью, обладающий вазодилатирующим, иммуномодулирующим, антипролиферативным и антиапоптотическим эффектами, — адреномедуллин (ADM). [39] В настоящее время имеется не много данных относительно корреляции ADM и HFrEF. В крупном исследовании F.P. Brouwers и et al. [40] сообщали, что концевой фрагмент данной молекулы MR-proADM (mid-regional pro-adreomedullin) может помочь в диагностике и выявлении новых пациентов с HFrEF, но только после определения базового профиля сердечно-сосудистого риска в популяции HFrEF. C.M. Yu et al. [41] показали, что ADM может специфически реагировать на диастолическую дисфункцию.

Ростовой фактор дифференцировки 15

Другим биомаркером, который может быть применен в диагностике HFrEF, является GDF-15 — член суперсемейства трансформирующих факторов роста: цитокинов и маркеров повреждения клеток и воспаления. GDF-15 может быть использован в качестве нового биомаркера для оценки фиброза миокарда. В исследовании Y.M. Zhou et al. [42] после линейного корреляционного анализа было обнаружено, что экспрессия GDF-15 положительно связана со степенью фиброза сердца у больных с фибрилляцией предсердий. У пациентов с терминальной стадией ишемической дилатационной кардиомиопатии уровень GDF-15 в сыворотке коррелировал с тяжестью фиброза миокарда [43]. Экспрессия GDF-15 сильно индуцируется в кардиомиоцитах в ответ на метаболический стресс, такой как ишемия сердца, повреждение ткани или состояние перегрузки давлением [12, 44, 45]. Y. Izumiya et al. [8] выявили положительную корреляцию между концентрацией GDF-15 в сыворотке крови и функциональным классом СН, а также уровнями BNP в плазме и высокочувствительными уровнями тропонина T в сыворотке у 150 пациентов с HFrEF.

C. Sinning et al. [9] предложили формулу расчета индекса, основанного на концентрации C-реактивного белка (CRP), GDF-15, sST2 и NT-proBNP, который позволяет отличить HFrEF от HFpEF:

$$(\text{CRP} + \text{GDF} - 15 + \text{sST2}) / \text{NT-proBNP}.$$

Прогностическая ценность GDF-15 также подтверждена в недавних исследованиях. GDF-15 оставался значимым независимым предиктором СН даже после коррекции, учитывающей важные клинические предикторы, включая высокочувствительный тропонин T и NT-proBNP [46, 47]. В целом GDF-15 может служить в качестве биомаркера, помогающего дифференцировать HFrEF и HFpEF, а также как дополнительный индикатор прогноза сердечно-сосудистых осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диагностика HFrEF остается сложной задачей. Однако благодаря объективности, воспроизводимости и доступности биомаркеров, отражающих гемодинамическую нагрузку на миокард и его ремоделирование, они могут быть значимым дополнением в диагностике HFrEF, оценке эффективности проводимой терапии, а также в прогнозировании риска сердечно-сосудистых осложнений [46–49]. В настоящее время единственными рекомендованными к применению биомаркерами СН являются NT-BNP и NT-proBNP. Исследования показывают, что натрийуретические пептиды имеют потенциал для улучшения диагностики даже ранней HFrEF, однако они все еще имеют существенные ограничения.

Акцентируя внимание на новых биомаркерах фиброза и воспаления, таких как sST2, GDF-15 и галектин-3, связанных с диастолической дисфункцией ЛЖ, следует отметить их перспективность, однако до сих пор отсутствуют крупные исследования с большими выборками пациентов с HFrEF.

Литература

- Huis in 't Veld A.E., de Man F.S., van Rossum A.C. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the value of invasive stress testing. *Neth Heart J.* 2016;24(4):244–251. DOI: 10.1007/s12471-016-0811-0.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. 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 Heart J.* 2016;37(27):2129–2200.
- Borlaug B.A. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:507–515.
- Berezin A.E. Prognostication in different heart failure phenotypes: the role of circulating biomarkers. *J Circ Biomark.* 2016;5:6.
- Zile M.R., Baicu C.F. Biomarkers of diastolic dysfunction and myocardial fibrosis: application to heart failure with a preserved ejection fraction. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013;6:501–515.
- Schelbert E.B., Fridman Y., Wong T.C. et al. Temporal relation between myocardial fibrosis and heart failure with preserved ejection fraction: association with baseline disease severity and subsequent outcome. *JAMA Cardiol.* 2017;2:995–1006.
- 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. *Arch Med Sci.* 2018;14(4):890–909. DOI: 10.5114/aoms.2018.76279.
- Izumiya Y., Hanatani S., Kimura Y. et al. Growth differentiation factor-15 is a useful prognostic marker in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Can J Cardiol.* 2014;30:338–344.
- Sinning C., Kempf T., Schwarzl M. et al. Biomarkers for characterization of heart failure — distinction of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2017;227:272–277.
- Palmer S.C., Yandle T.G., Nicholls M.G. et al. Regional clearance of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide from human plasma. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:832–839.
- O'Meara E., de Denus S., Rouleau J.L., Desai A. Circulating biomarkers in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep.* 2013;10:350–358.
- Balion C.M., Santaguida P., McKelvie R. et al. Physiological, pathological, pharmacological, biochemical and hematological factors affecting BNP and NT-proBNP. *Clin Biochem.* 2007;41(4–5):231–239. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2007.10.005.
- Mann D., Zipes D., Libby P. et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.
- Richards A.M., Januzzi J.L. Jr, Troughton R.W. Natriuretic peptides in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin.* 2014;10:453–470.
- Zhu W.H., Chen L.Y., Dai H.L. et al. Correlation between B type natriuretic peptide and metabolic risk factors. *Arch Med Sci.* 2016;12:334–340.
- Alagiakrishnan K., Banach M., Jones L.G. et al. Update on diastolic heart failure or heart failure with preserved ejection fraction in the older adults. *Ann Med.* 2013;45:37–50.
- Piechota M., Banach M., Jacon A., Rysz J. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Cell Mol Biol Lett.* 2008;13:155–181.
- Iwanaga Y., Nishi I., Furuichi S. et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:742–748.
- De Boer R.A., Daniels L.B., Maisel A.S., Januzzi J.L. Jr. State of the Art: Newer biomarkers in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(6):559–569.
- Lupu S., Agoston-Coldea L. Soluble ST2 in ventricular dysfunction. *Adv Clin Chem.* 2015;69:139–159.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>