

Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schünemann HJ. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824.

4. Kreider ME, Hansen-Flaschen J, Ahmad NN, Rossman MD, Kaiser LR, Kucharczuk JC, Shrager JB. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1140-4.

5. Danoff SK. Toward understanding patient experience in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. [Internet]. 2017;49:1602202. Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/49/1/1602202>

6. Raghu G, et al. Effect of Nintedanib in Subgroups of Idiopathic Pulmonary Fibrosis by Diagnostic Criteria // *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;195(1):78-85.

7. Hopkins RB, Burke N, Fell C, et al. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. *Eur. Respir. J*. 2016;48:187-95.

8. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, et al. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J*. 2015;46:795-806.

9. Menou A, et al. Human airway trypsin-like protease, a serine protease involved in respiratory diseases. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2017;312(5):L657-68.

10. Raghu G, Chen SY, Hou Q, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18-64 years old. *Eur. Respir. J*. 2016;48:179-86.

11. Kryczka J, Boncela J. Leukocytes: the double-edged sword in fibrosis, *Mediators of Inflammation*, vol. 2015, Article ID 652035. *Mediators of Inflammation*. 2015;4:1-10.

12. Kryczka J, Boncela J. Proteases Revisited: Roles and Therapeutic Implications in Fibrosis. *Mediators of Inflammation*. 2017;2017.

13. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011;183:431-40.

14. Linder S. "The matrix corroded: podosomes and invadopodia in extracellular matrix degradation," *Trends in Cell Biology*" *Trends in Cell Biology*. 2007;3:107-17.

15. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, Elicker BM, Koth LL, King TE Jr, Wolters PJ, Collard HR. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir. J*. 2013;42:750-7.



УДК 616.15-072.7-036.3-037:616.12-008.318

[https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2\(part1\).129517](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2(part1).129517)

*О.О. Ханюков,
Л.В. Сапожниченко*

МІСЦЕ БІОМАРКЕРІВ У ДІАГНОСТИЦІ, СТРАТИФІКАЦІЇ РИЗИКУ ТА ПРОГНОЗУВАННІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра внутрішньої медицини 3
(зав. – д. мед. н., доц. О.О. Ханюков)
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Internal Medicine 3
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: s.lyuda@i.ua*

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність, біомаркери, діагностика, прогноз*
Key words: *heart failure, biomarkers, diagnostics, prognosis*

Реферат. Место биомаркеров в диагностике, стратификации риска и прогнозировании сердечной недостаточности. Ханюков А.А., Сапожниченко Л.В. *Сердечная недостаточность занимает одно из ведущих мест в структуре причин смертности взрослого населения во всем мире. Вопросы своевременной диагностики и прогнозирования исходов данного заболевания не теряют своей актуальности благодаря высокой гетерогенности клинических проявлений и отсутствию абсолютно патогномоничных симптомов. Развитие мультимаркерной диагностической стратегии ведения пациентов с сердечной недостаточностью является прогрессивным подходом. В данной статье представлены и обобщены имеющиеся доказательные данные значения биомаркеров в диагностике, стратификации риска и прогнозировании сердечной недостаточности.*

Abstract. Role of biomarkers in diagnostics, stratification of risk and prognosis of heart failure. Khanyukov O.O., Sapozhnychenko L.V. *Heart failure occupies one of the leading places in the structure of the causes of adult mortality in the world. The issues of timely diagnosis and prognosis of the outcomes of this disease do not lose their relevance due to the high heterogeneity of clinical manifestations and absence of absolutely pathognomonic symptoms. The development of the multimarker diagnostic strategy for management of patients with heart failure is a progressive approach. The review focuses on the synthesis of known evidence data on the role of biomarkers in diagnostics and risk stratification.*

Фіналом серцево-судинного континуума є хронічна серцева недостатність (ХСН), яка через формування хибного кола призводить до максимальних ризиків ускладнення етіологічної причини і декомпенсації самої хронічної серцевої недостатності з повторними госпіталізаціями, які значно збільшують економічні витрати ведення такої категорії хворих. Питання своєчасної діагностики та прогнозування ускладнень цього захворювання актуальні завдяки багатогранності

клінічних проявів та відсутності абсолютно патогномонічних симптомів СН [11]. Сучасні дані щодо стратегії використання біомаркерів представлені в клінічних рекомендаціях з діагностики та лікування серцевої недостатності Американського коледжу кардіологів та Американської кардіологічної асоціації по СН (2017 р.) і Європейської асоціації кардіологів (2016 р.) (табл. 1) [2, 12].

Таблиця 1

Клінічні рекомендації з використання біомаркерів при СН у рекомендаціях Американського коледжу кардіологів та Американської кардіологічної асоціації по СН (2017 р.) і Європейської асоціації кардіологів (2016 р.)

Біомаркери	Показання	Клас та рівень доказової бази
Рекомендації Американського коледжу кардіологів та Американської кардіологічної асоціації (ACCF/ANA), 2017 р.		
Натрійуретичні пептиди	Діагностика СН	I A
	Оцінка прогнозу	I A
	Досягнення рекомендованої медикаментозної терапії	IIa B
	Корекція терапії при гострій некомпенсованій СН	IIb C
Біомаркери пошкодження міокарда (високочутливі міокардіальні тропонін T/I)	Стратифікація ризику	I A
Біомаркери міокардіального фіброзу (гелектин-3)	Стратифікація ризику амбулаторно при загостренні СН	IIb B
		IIb A
sST-2	Прогнозування СН (амбулаторні та госпіталізовані пацієнти)	I A
	Пацієнти з СН перед випискою зі стаціонару	IIa B
Рекомендації Європейської асоціації кардіологів (ESC), 2016 р.		
Натрійуретичні пептиди	Виключення альтернативних причин диспноє (діагностика СН) Оцінка прогнозу	IIa C
		IIa C

Таким чином, експертами визначені групи біомаркерів, які на цей час мають найбільшу доказову базу, та окреслені їх основні можливості. Далі в статті розглянемо значення біомаркерів у діагностиці та прогнозуванні СН на основі доказової бази.

Діагностичне значення молекулярних біомаркерів. До біомаркерів із найбільшим діагностичним значенням при ХСН належать маркери міокардіального стресу - натрійуретичні пептиди (МНП, NT-pro-МНУП, MR-proANУП).

Натрійуретичні пептиди. До натрійуретичних пептидів відносять групу гормонів, які мають схожу молекулярну структуру і є антагоністами ренін-ангіотензинової, симпатoadrenalової систем, альдостерона і вазопресина [21]. У 1984 р. було ідентифіковано структуру першого представника – передсердного натрійуретичного пептиду (ПНП). У 1988 р. ПНП-подіб-

ний натрійуретичний пептид виділили з головного мозку морських свинок і назвали мозковим натрійуретичним пептидом (МНП). Визначено, що МНП має найбільшу специфічність та інформативність по відношенню до функції міокарда [9]. МНП синтезується як прогормон, який у подальшому розщеплюється на біологічно активний С-термінальний власне МНП, N-кінцевий неактивний фрагмент (NT-pro-МНУП) та серединний фрагмент натрійуретичного пептиду А типу [6]. Встановлені зв'язки між рівнем МНП у плазмі крові та показниками стану систолічної та діастолічної функції ЛШ [22]. Кількісна оцінка рівня NT-pro-МНУП дозволяє достовірно підтвердити або виключити в пацієнта СН. У ході численних досліджень були визначені діагностичні значення натрійуретичних пептидів для діагностики СН (табл. 2) [2, 12].

Таблиця 2

Рівень натрійуретичних пептидів для діагностики серцевої недостатності

Характер початку симптомів СН	МНП	NT-pro-МНУП	MR-pro-АНУП
Гострий	>100 пг/мл	>300пг/мл	>120пг/мл
Хронічний	>35пг/мл	>125пг/мл	

Серединний фрагмент натрійуретичного пептиду А типу (MR-pro-АНУП) – це стабільний фрагмент ПНП, має більш стійку концентрацію та може використовуватися в якості надійного біомаркера. За результатами дослідження PRIDE, MR-pro-АНУП був незалежним предиктором діагнозу СН та дозволяв коректно класифікувати результати попередньої діагностики СН [18]. Використання MR-pro-АНУП у комбінації з МНП та NT-pro-МНУП має більш високу діагностичну точність, аніж використання кожного маркера окремо.

Тропоніни. Висока тканинна специфічність та діагностична цінність елевації циркулюючого пулу тропонінів Т і І при гострому коронарному синдромі (ГКС) та інфаркті міокарда (ІМ) стали основою для використання останніх в якості стандарту ідентифікації хворих з некрозом міокарда внаслідок ішемічних причин [4, 15]. У подальшому встановлено підвищення рівня тропонінів Т та І при стабільній стенокардії,

тяжкій нирковій недостатності, СН, респіраторному дистрес-синдромі, тяжкій пневмонії, амілоїдозі серця та інших тяжких захворюваннях, не асоційованих з формуванням некрозу міокарда. Елевація циркулюючих ізоформ тропонінів у пацієнтів із симптомною дисфункцією міокарда без ГКС та ІМ спочатку була описана лише для хронічної СН, у подальшому з'явилися докази, які підтвердили значущість цих показників і для гострої СН [4, 28]. Однак дослідження рівня тропонінів рекомендовано для виявлення ІМ та ГКС як можливої причини гострої декомпенсації СН [26]. При стабільному перебігу ХСН, у зв'язку з відсутністю терапевтичної можливості покращення прогнозу в підгрупі пацієнтів з підвищеним значенням цього біомаркера, необхідність рутинного контролю рівня тропонінів не визначена.

ST-2. ST-2 – стимулюючий фактор росту, експресований геном 2, належить до сімейства інтерлейкінів-1 (ІЛ-1) та має дві ізоформи:

розчинну (sST-2) та мембранозв'язану (ST-L). Підвищення його рівня зумовлено механічним перевантаженням кардіоміоцитів, отже цей білок експресується в життєздатному міокарді, який схильний до стресу. Дія ST-2 у серцевому м'язі комплексна та тісно пов'язана з ІЛ-33 – механічне розтягнення кардіоміоцитів може посилювати вивільнення ІЛ-33 із цитоплазматичних везикул. Кардіоміоцити та серцеві фібробласти паралельно вивільняють як ST-L, так і sST-2 під час біомеханічного розтягнення. ІЛ-33 може посилювати антигіпертрофічний ефект шляхом блокування дії ангіотензину II або фенілепінеприну на міокард. Подальша гіпертрофія кардіоміоцитів, активність фібробластів та апоптоз призводять до активізації структурного ремоделювання серця [17, 19]. Основним аналітичним методом детекції ST-2 є ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay, ІФА). Очікувана концентрація ST-2: чоловіки старше 18 років $\leq 52,0$ нг/мл, жінки старше 18 років $\leq 38,7$ нг/мл. Підвищення концентрації в крові sST-2 асоціюється з несприятливим прогнозом при серцево-судинних захворюваннях та в популяції в цілому. Діагностична роль ST-2 менша за його прогностичне значення [19].

Фактор росту та диференціювання-15 (GDF-15). Фактор росту та диференціювання-15 – один з представників суперсімейства цитокінів, який належить до трансформуючих факторів росту бета. На поверхні мембран різних клітин міокарда, в тому числі й кардіоміоцитів, GDF-15 синтезується у відповідь на ішемію, реперфузію, запальну інфільтрацію, проявляючи виражений антигіпертрофічний ефект та бере участь у процесах міокардіального ремоделювання та фіброзу [16, 31]. Діагностичні можливості GDF-15 вивчені в дослідженнях у пацієнтів із СН та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Цей показник достовірно корелює з показниками діастолічної дисфункції ЛШ, дозволяючи класифікувати пацієнтів до групи із СН. Визначення GDF-15 та МНП значно підвищує якість діагностики СН. Основним аналітичним методом є ELISA та відносно новий імунорадіометричний аналіз із лінійним рангом у діапазоні концентрацій від 200 до 50000 нг/л [14, 29].

Прогностична роль молекулярних біомаркерів та стратифікація ризику. Найбільша кількість доказових даних щодо факторів, які впливають на прогноз перебігу СН, існує для МНП, NT-pro-MHUP, маркерів некрозу міокарда, ST-2 та галектину-3.

Натрійуретичні пептиди. Збільшення МНП на 100 пг/мл супроводжується 35% підвищенням

відносного ризику смерті (95%, ДІ 22-49%, $p=0,096$), що було підтверджено в метааналізі 19 досліджень прогностичного значення МНП [10]. Первинно високий рівень NT-pro-MHUP розглядається як предиктор віддалених (1 рік) летальних кінців; при цьому підвищений рівень пептидів після лікування є більш значущим предиктором небажаних явищ, ніж на початку госпіталізації [3, 20]. Серійне визначення MR-proANUP підвищувало його прогностичне значення. Визначення цього біомаркера з NT-pro-MHUP також забезпечувало його більш високу прогностичну точність [24].

Галектин-3. Галектин-3 належить до сімейства лектинів, які зв'язують β -галактозиди. Для галектину-3 характерне переміщення із цитоплазми до ядра, з чим і пов'язана здатність останнього до індукції проліферації клітин та її органел [5]. Біологічна роль галектинів полягає в зв'язуванні на поверхні клітин антигенів з їх рецепторами шляхом формування ліпополісахаридного комплексу, а також трансдукції позаклітинного сигналу. Основним аналітичним методом детекції є ELISA. Очікувана плазмена концентрація галектину-3 у фізіологічних умовах – 2-3 нг/мл. У ряді експериментальних досліджень було встановлено, що вміст галектину-3 у плазмі, а також тканинах серця та судин значно зростає при різних фізіологічних та патологічних станах. Галектин-3, можливо, є інтегральним протеїном, який забезпечує взаємодію різних індукторів кардіоваскулярного ремоделювання, таких як трансформуючий фактор росту- β , інтерферон- γ , ангіотензин-2 та альдостерон. Також є дані про здатність галектину-3 регулювати інтенсивність апоптозу та накопичення позаклітинного матриксу в різних тканинах за рахунок активації фібробластів, міофібробластів та макрофагів, а також брати участь у глікації внутрішньоклітинних протеїнів. У дослідженні COACH вивчалась прогностична роль галектину-3 у пацієнтів, госпіталізованих з приводу хронічної СН. У субаналізі, який включав 591 пацієнта як зі зниженою, так і зі збереженою ФВ ЛШ, через 18 місяців спостереження було встановлено, що галектин-3 був незалежним предиктором смерті та повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації СН, при цьому більш прогностичне значення відмічалось у пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ. Результати більш тривалого періоду спостереження пацієнтів у дослідженні DEAL-HF (8,7 \pm 1 рік) продемонстрували не тільки пряму залежність рівня галектину-3 та показників смертності протягом всього періоду спостереження, а також

і ехокардіографічних параметрів ремоделювання ЛШ (динаміка змін кінцево-діастолічного об'єму), що не спостерігалось при аналізі концентрації NT-pro-MHUP. При серійному визначенні показників галектину-3 для прогнозування несприятливих серцево-судинних явищ встановлено, що пацієнти з низьким рівнем галектину-3 (<17,8 нг/мл) на початку та його зростанням у динаміці через 3 місяці (CORONA) або через 6 місяців (COACH), мали достовірно більшу смертність та частоту госпіталізацій з приводу декомпенсації СН. Як видно, галектин-3 є більш потужним предиктором несприятливого прогнозу в пацієнтів зі встановленим діагнозом СН порівняно з плазменним вмістом NT-pro-MHUP, тоді як останній є більш цінним діагностичним показником [13, 23].

Тропоніни. Клінічне значення факту підвищення плазменого пулу тропонінів (вч-тропоніну) для пацієнтів із хронічною СН без ІМ та ГКС розглядається як фактор ризику кардіоваскулярної смерті та інших ускладнень [1, 7]. У дослідженні, яке включало пацієнтів із СН та зниженою систолічною функцією ЛШ, продемонстрована здатність вч-тропоніну підвищувати прогностичне значення NT-pro-MHUP та покращувати точність стратифікації ризику смерті в цій когорті хворих [7, 27].

ST-2. Зв'язок підвищеного рівня ST-2 зі збільшенням смертності був продемонстрований у цілому ряді досліджень. У дослідженні, яке включало 593 пацієнтів з нападами задишки, була виявлена виражена кореляція між концентрацією ST-2 та ФВ ЛШ, а також функціональним класом СН. Прогностичне значення біомаркера було доведено як у хворих із гострою декомпенсацією СН (OR=9,3, p=0,003), так і в цілій когорті пацієнтів із задишкою (OR=9,3, p<0,001), яке було кращим, ніж у NT-pro-MHUP. Комбінація цих маркерів забезпечує більш високу точність у прогнозуванні смерті, ніж кожен з біомаркерів окремо. При оцінці серійного моніторингу рівня ST-2 у стабільних хворих зі зниженою ФВ ЛШ, які отримували оптимальну фармакотерапію, встановлено, що абсолютні концентрації ST-2 протягом періоду спостереження продемонстрували достовірну різницю між пацієнтами, які мали чи не мали первинну кінцеву точку через 6 місяців. Крім того, рівень зміни біомаркерів між початковим значенням та через 6 місяців достовірно відрізнявся за ST-2 [7]. Враховуючи доказову базу, аналіз рівня ST-2 був схвалений United States Food and Drug Administration для використання в оцінці прогнозу пацієнтів зі встановленою хронічною СН [32].

Мультимаркерна стратегія в оцінці прогнозу. Використання біологічних маркерів більшістю експертів розглядається як допоміжний скринінг ризику та здійснювання більш коректної ідентифікації серцевої недостатності. З цією метою запропоновані системи мультимаркерної діагностики - це паралельна, каскадна, мультимаркерна діагностика, починаючи з більш чутливих та закінчуючи найбільш специфічними маркерами, що дозволяють підвищити діагностичну цінність підходу без зниження її точності та зростання вартості. В амбулаторному дослідженні PennHFStudy, яке включало більше 1,5 тис. пацієнтів, вивчалась прогностична роль панелі біомаркерів, у тому числі мієлопероксидази, МНП, тропоніну I, ST-2, креатиніну, sFlt-1, яке показало свої переваги над клінічною моделлю SeattleHeartFailureModel (SHFM): третя частина пацієнтів із самими високими показниками біомаркерної панелі мали 14-разове підвищення ризику смерті, трансплантації або імплантації механічних допоміжних засобів ЛШ порівняно з пацієнтами, які мали найменші показники. Ця модель дозволила рекласифікувати 24,1% пацієнтів у групу високого ризику [30]. У когортному дослідженні Barcelona Study брали участь 876 пацієнтів із хронічною СН. Модель з 11 добре вивчених факторів ризику та 3 біомаркерів (ST-2, NT-pro-MHUP, вч-тропонін I) показала перевагу порівняно з іншими шкалами, наприклад SHFM. На основі отриманих результатів розроблений електронний калькулятор – BCNBioHF, за допомогою якого при введенні показників цих біомаркерів можливо розрахувати одно-, двох- та трьохрічний прогноз у конкретного пацієнта [8].

ВИСНОВКИ

1. Молекулярні біомаркери - надійний, безпечний та об'єктивний метод діагностики СН та стратифікації ризику несприятливого прогнозу, які доповнюють клінічні та інструментальні дані в конкретного хворого.
2. Впровадження мультимаркерної діагностичної стратегії – більш перспективний підхід до оцінки прогнозу та стратифікації ризику пацієнтів при різних формах СН, ніж дослідження рівня окремих молекулярних біомаркерів.
3. На теперішній час потрібні подальші дослідження використання біомаркерної панелі для розробки алгоритмів, моделей та систем діагностики, стратифікації ризику прогресування та оцінки ефективності лікування пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (зі збереженою та зниженою ФВ лівого шлуночка), гострою та декомпенсованою серцевою недостатністю.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Курята О.В. Хронічна серцева недостатність зі збереженою систолічною функцією: особливості морфофункціонального стану тромбоцитів та їх зміни під впливом лікування / О.В. Курята, Ю.С. Кушнір // Медицина неотложных состояний. – 2013. – № 6 (53). – С. 113-118.
2. ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // J. Card. Fail. – 2017. doi: 10.1016/j.cardfail.2017.04.014 [Epubaheadofprint].
3. Admission, Discharge, or Change in B-Type Natriuretic Peptide and Long-Term Outcomes: Data From Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF) Linked to Medicare Claims / R. Kociol, J. Horton, G. Fonarow [et al.] // Circulation: Heart Failure. – 2011. – 4(5). – P.628-36. doi:10.1161/circheartfailure.111.962290.
4. Association between high-sensitivity troponin T, left ventricular hypertrophy, and myocardial performance index / O. Kaypakli, M. Gür, M.Y. Gözükarı [et al.] // Herz. – 2015. – Vol. 40, N 7. – P. 1004-10. doi: 10.1007/s00059-015-4322-3. Epub 2015 Jun 19.
5. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial / N. Lopez-Andrés, P. Rossignol, W. Iraqi, R. Fay [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. – 2012. – Vol. 14, N 1. – P. 74-81. doi: 10.1093/eurjhf/hfr151. Epub 2011 Nov 16.
6. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis / G. Savarese, F. Musella, C. D'Amore [et al.] // JACC Heart Fail. – 2014. – Vol. 2, N 2. – P.148-58. doi: 10.1016/j.jchf.2013.11.007
7. Combined use of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide improves measurements of performance over established mortality risk factors in chronic heart failure / M. de Antonio, J. Lupon, A. Galan [et al.] // Am. Heart. J. – 2012. – Vol. 163, N 5. – P. 821-828. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.004
8. Development of a Novel Heart Failure Risk Tool: The Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator (BCN Bio-HF Calculator) / Josep Lupo'n, Martade Antonio, Joan Vila, Judith Pen'afiel [et al.] // PLOS ONE. – 2014. – Vol. 9, Issue 1. – e85466.
9. Differences in biomarkers in patients with heart failure with a reduced vs a preserved left ventricular ejection fraction / S. de Denus, J. Lavoie, A. Ducharme, E. O'Meara [et al.] // Can. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 28, N 1. – P. 62-68. doi: 10.1016/j.cjca.2011.09.007. Epub 2011 Nov 21.
10. Doust J. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review / J. Doust // BMJ. – 2005. – Vol. 330, N 7492. – P. 625-630. doi: 10.1136/bmj.330.7492.625
11. Economic impact of remote patient monitoring: an integrated economic model derived from a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure / C. Klersy, A.D. Silvestri, G. Gabutti [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. – 2011. – Vol. 13, N 12. – P. 450-459.
12. 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 / P. Ponikowski, A.A. Vocsors, S.D. Anker [et al.] // Eur. Heart. J. – 2016. – Vol. 37. – P. 2129-2200.
13. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure / D. Lok, S. Lok, P. Bruggink-André de la Porte [et al.] // Clin. Res. Cardiol. – 2012. – Vol. 102, N 2. – P. 103-110. doi:10.1007/s00392-012-0500-y.
14. Growth-differentiation factor-15 improves reclassification for the diagnosis of heart failure with normal ejection fraction in morbid obesity / A. Baessler, C. Strack, E. Rousseva [et al.] // Eur. J. Heart Failure. – 2012. – Vol. 14, N 11. – P. 1240-1248. doi: 10.1093/eurjhf/hfs116.
15. High-sensitivity cardiac troponin T levels in newly diagnosed hypertensive patients with different left ventricle geometry / H. Uçar, M. Gür, A. Kivrak [et al.] // Blood Press. – 2014. – Vol. 23, N 4. – P. 240-247. doi: 10.3109/08037051.2013.840429. Epub 2013 Sep 23.
16. Kempf T. Growth-Differentiation Factor-15 in Heart Failure / T. Kempf, K. Wollert // Heart Failure Clinics. – 2009. – Vol. 5, N 4. – P. 537-547. doi: 10.1016/j.hfc.2009.04.006
17. Lok S.I. Myocardial fibrosis and pro-fibrotic markers in end-stage heart failure patients during continuous-flow left ventricular assist device support / S.I. Lok, F.M. Nous, van Kuik // J. Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2015. – Vol. 48, N 3. – P. 407-415.
18. Masson S. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptides and prognosis in chronic heart failure / S. Masson, R. Latini // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 101, N 3A. – P. 56-60. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.11.024
19. Michael Felker G. Soluble ST2 in Ambulatory Patients With Heart Failure Association With Functional Capacity and Long-Term Outcomes / G. Michael Felker, M. Fiuzat, V. Thompson // Circ. Heart. Fail. – 2013. – Vol. 6. – P. 1172-1179.
20. Lowered B-Type Natriuretic Peptide in Response to Levosimendan or Dobutamine Treatment Is Associated With Improved Survival in Patients With Severe Acutely Decompensated Heart Failure / A. Cohen-Solal, D. Logeart, B. Huang [et al.] // J. Am. College Cardiology. – 2009. – Vol. 53, N 25. – P. 2343-2348. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.058
21. Natriuretic peptides: molecular biology, pathophysiology and clinical implications for the cardiologist /

R. D'Alessandro, D. Masarone, A. Buono [et al.] // *Future Cardiology*. – 2013. – Vol. 9, N 4. – P. 519-534.

22. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials / G. Savarese, B. Trimarco, S. Delle-grottaglie [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, N 3. – e 58287. doi: 10.1371/journal.pone.0058287. Epub 2013 Mar 5.

23. Prognostic Value of Changes in Galectin-3 Levels Over Time in Patients With Heart Failure: Data From CORONA and COACH / A. Van der Velde, L. Gullestad, T. Ueland [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2013. – Vol. 6, N 2. – P. 219-226. doi: 10.1161/circheartfailure.112.000129

24. Serial measurements of midregion proANP and copeptin in ambulatory patients with heart failure: incremental prognostic value of novel biomarkers in heart failure / W. Miller, K. Hartman, D. Grill [et al.] // *Heart*. – 2011. – Vol. 98, N 5. – P. 389-394. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300823

25. Serial Measurement of Cardiac Troponin T Using a Highly Sensitive Assay in Patients With Chronic Heart Failure: Data From 2 Large Randomized Clinical Trials / S. Masson, I. Anand, C. Favero [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 125, N 2. – P. 280-288. doi: 10.1161/circulationaha.111.044149

26. Smith K. Fibroblast growth factor 23, high-sensitivity cardiac troponin, and left ventricular hypertrophy in CKD / K. Smith, C. de Filippi, T. Isakova // *Am. J. Kidney Dis*. – 2013. – Vol. 61, N 1. – P. 67-73. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.06.022. Epub 2012 Aug 9.

27. Soluble ST2 Monitoring Provides Additional Risk Stratification for Outpatients With Decompensated Heart Failure / A. Bayes-Genis, D. Pascual-Figal, J. Januzzi [et al.] // *Revista Española Cardiología (English Edition)*. – 2010. – Vol. 63, N 10. – P. 1171-1178. doi: 10.1016/s1885-5857(10)70231-0

28. Stephen J. Greene Influence of Clinical Trial Site Enrollment on Patient Characteristics, Protocol Completion, and End Points / Stephen J. Greene, Adrian F. Hernandez, Jie-Lena Sun // *Circulation: Heart Failure* – 2016 – Vol. 9. doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.002986

29. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction / R. Stahrenberg, F. Edelmann, M. Mende [et al.] // *Eur. J. Heart Failure*. – 2010. – Vol. 12, N 12. – P. 1309-16. doi: 10.1093/eurjhf/hfq151

30. The Seattle Heart Failure Model Prediction of Survival in Heart Failure / Wayne C. Levy, Dariush Mozaffarian, David T. Linker, Santosh C. Sutradhar [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 1424-1433.

31. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury / T. Kempf, M. Eden, J. Strelau [et al.] // *Circ Res*. – 2006. – Vol. 98. – P. 351-360.

32. United States Food and Drug Administration Regulation of Gene and Cell Therapies / A.M. Bailey, J. Arcidiacono, K.A. Benton, Z. Taraporewala [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol*. – 2015. – Vol. 871. – P. 1-29. doi: 10.1007/978-3-319-18618-4_1

REFERENCES

1. Kuryata OV, Kushnir YuS. Chronic Heart Failure with Preserved Systolic Function: the Features of Morphological and Functional Status of Platelets and Their Changes under the Influence of the Influence of the Treatment. *Emergency Medicine*. 2013;6(53):113-118.

2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*; 2017. doi: 10.1016/j.cardfail.2017.04.014

3. Kociol R, Horton J, Fonarow G, et al. Admission, Discharge, or Change in B-Type Natriuretic Peptide and Long-Term Outcomes: Data From Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF) Linked to Medicare Claims. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(5):628-36. doi: 10.1161/circheartfailure.111.962290

4. Kaypakli O1, Gür M2, Gözükarar MY3, Uçar H2, Kivrak A2, Şeker T2, Şahin DY2, Elbasan Z2, Türkoğlu C2, Çaylı M2. Association between high-sensitivity troponin T, left ventricular hypertrophy, and myocardial performance index. *Herz*. 2015 Nov;40(7):1004-10. doi: 10.1007/s00059-015-4322-3. Epub 2015 Jun 19.

5. Lopez-Andrés N1, Rossignol P, Iraqi W, Fay R, Nuée J, Ghio S, Cleland JG, Zannad F, Lacolley P. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart

failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail*. 2012 Jan;14(1):74-81. doi: 10.1093/eurjhf/hfr151. Epub 2011 Nov 16.

6. Savarese G, Musella F, D'Amore C, Vassallo E, Losco T, Gambardella F, Cecere M, Petraglia L, Pagano G, Fimiani L, Rengo G, Leosco D, Trimarco B, Perrone-Filardi P. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2014 Apr;2(2):148-58. doi: 10.1016/j.jchf.2013.11.007

7. de Antonio M, Lupon J, Galan A, et al. Combined use of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide improves measurements of performance over established mortality risk factors in chronic heart failure. *American Heart Journal*. 2012;163(5):821-8. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.004

8. Josep Lupo'n, Marta de Antonio, Joan Vila, Judith Pen'afiel, Amparo Gala'n, Elisabet Zamora, Agust'n Urrutia, Antoni Bayes-Genis. Development of a Novel Heart Failure Risk Tool: The Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator (BCN Bio-HF Calculator) *PLOS ONE* January 2014;9(1):e85466.

9. de Denus S1, Lavoie J, Ducharme A, O'Meara E, Racine N, Sirois MG, Neagoe PE, Zhu L, Rouleau JL, White M. Differences in biomarkers in patients with heart failure with a reduced vs a preserved left ventricular ejection fraction. *Can J Cardiol*. 2012 Jan-Feb;28(1):62-8. doi: 10.1016/j.cjca.2011.09.007. Epub 2011 Nov 21.

10. Doust J. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ*. 2005;330(7492):625-0. doi: 10.1136/bmj.330.7492.625
11. Klersy C, Silvestri AD, Gabutti G, et al. Economic impact of remote patient monitoring: an integrated economic model derived from a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(12):450-9.
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors / Task Force Members. 2016 ESC guide lines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heartfailure 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;37:129-2200.
13. 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
14. Baessler A, Strack C, Rousseva E, et al. Growth-differentiation factor-15 improves reclassification for the diagnosis of heart failure with normal ejection fraction in morbid obesity. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(11):1240-8. doi: 10.1093/eurjhf/hfs116
15. Uçar H, Gür M, Kivrak A, Koyunsever NY, Seker T, Akilli RE, Türkoğlu C, Kaypakli O, Sahin DY, Elbasan Z, Tanboğa Hİ, Cayli M. High-sensitivity cardiac troponin T levels in newly diagnosed hypertensive patients with different left ventricle geometry. *Blood Press*. 2014 Aug;23(4):240-7. doi: 10.3109/08037051.2013.840429. Epub 2013 Sep 23.
16. Kempf T, Wollert K. Growth-Differentiation Factor-15 in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2009;5(4):537-47. doi: 10.1016/j.hfc.2009.04.006
17. Lok SI, Nous FM, vanKuik J. Myocardial fibrosis and pro-fibrotic markers in end-stage heart failure patients during continuous-flow left ventricular assist device support. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Sep;48(3):407-15.
18. Masson SI, Latini R. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptides and prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2008 Feb 4;101(3A):56-60. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.11.024
19. Michael Felker G, Fiuzat M, Thompson V. Soluble ST2 in Ambulatory Patients With Heart Failure Association With Functional Capacity and Long-Term Outcomes. 2013;6:1172-9.
20. Cohen-Solal A, Logeart D, Huang B, et al. Lowered B-Type Natriuretic Peptide in Response to Levosimendan or Dobutamine Treatment Is Associated With Improved Survival in Patients With Severe Acutely Decompensated Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(25):2343-8. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.058
21. D'Alessandro R, Masarone D, Buono A, et al. Natriuretic peptides: molecular biology, pathophysiology and clinical implications for the cardiologist. *Future Cardiology*. 2013;9(4):519-34.
22. Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, Prastaro M, Gambardella F, Rengo G, Leosco D, Perrone-Filardi P. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials. *PLoS One*. 2013;8(3):e58287. doi: 10.1371/journal.pone.0058287. Epub 2013 Mar 5.
23. 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: HeartFailure*. 2013;6(2):219-26. doi: 10.1161/circheartfailure.112.000129
24. Miller W, Hartman K, Grill D, et al. Serial measurements of mid region proANP and copeptin in ambulatory patients with heart failure: incremental prognostic value of novel biomarkers in heart failure. *Heart*. 2011;98(5):389-94. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300823
25. Masson S, Anand I, Favero C, et al. Serial Measurement of Cardiac Troponin T Using a Highly Sensitive Assay in Patients With Chronic Heart Failure: Data From 2 Large Randomized Clinical Trials. *Circulation*. 2011;125(2):280-8. doi: 10.1161/circulationaha.111.044149
26. Smith K, deFilippi C, Isakova T, Gutiérrez OM, Laliberte K, Seliger S, Kelley W, Duh SH, Hise M, Christenson R, Wolf M, Januzzi J. Fibroblast growth factor 23, high-sensitivity cardiac troponin, and left ventricular hypertrophy in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013 Jan;61(1):67-73. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.06.022. Epub 2012 Aug 9.
27. Bayes-Genis A, Pascual-Figal D, Januzzi J, et al. Soluble ST2 Monitoring Provides Additional Risk Stratification for Outpatients With Decompensated Heart Failure. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2010;63(10):1171-8. doi: 10.1016/s1885-5857(10)70231-0
28. Stephen J Greene, Adrian F Hernandez, Jie-Lena Sun. Influence of Clinical Trial Site Enrollment on Patient Characteristics, Protocol Completion, and End Points / *Circulation: Heart Failure*. 2016;9. doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.002986
29. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(12):1309-16. doi: 10.1093/eurjhf/hfq151
30. Wayne C Levy, Dariush Mozaffarian, David T Linker, Santosh C Sutradhar, Stefan D Anker, Anne B Cropp, Inder Anand, Aldo Maggioni, Paul Burton, Mark D Sullivan, Bertram Pitt, Philip A Poole-Wilson, Douglas L Mann, Milton Packer. The Seattle Heart Failure Model Prediction of Survival in Heart Failure *Circulation*. 2006;113:1424-33.
31. Bailey AM, Arcidiacono J, Benton KA, Taraporewala Z, Winitzky S. United States Food and Drug Administration Regulation of Gene and Cell Therapies. *Adv Exp Med Biol*. 2015;871:1-29. doi: 10.1007/978-3-319-18618-4_1
32. Kempf T, Eden M, Strelau J, et al. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 2006;98:351-60.

