

Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности

О.М. Драпкина, Ю.В. Дуболазова

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Москва, Россия

Драпкина О.М. — заведующая отделением кардиологии Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, доктор медицинских наук, профессор; Дуболазова Юлия Викторовна — врач-кардиолог отделения кардиологии Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Контактная информация: Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, клиника пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Москва, Россия, 119881. E-mail: drapkina@bk.ru (Драпкина Оксана Михайловна).

Резюме

Распространенность диастолической сердечной недостаточности (ДСН) в популяции составляет от 30 до 74 % (в среднем 45 %). Вследствие неспецифических клинических признаков диагностика ее бывает затруднена. В большинстве случаев наличие ДСН может быть подтверждено при эхокардиографическом исследовании. Однако существует необходимость в простом, недорогом тесте, который поможет в диагностике данного вида СН. В настоящее время широко распространено определение натрийуретических пептидов в плазме крови. Кроме того, ведутся поиски новых биомаркеров, способных дать больше информации о прогнозе пациента и эффективности проводимой терапии. Использование наиболее чувствительных и специфичных из них позволит найти индивидуальный подход к ведению каждого больного.

Ключевые слова: диастолическая сердечная недостаточность, биомаркеры, натрийуретические пептиды.

Biomarkers for diagnosis of diastolic heart failure

O.M. Drapkina, Y.V. Dubolazova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, V.Ch. Vasilenko Propedeutics Department, 1–1 Pogodinskaya st., Moscow, Russia, 119881. E-mail: drapkina@bk.ru (Drapkina Oxana, MD, PhD, Professor, the Chief of the Cardiology Department at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University).

Abstract

Prevalence of diastolic heart failure (DHF) is 30–74 % (mean 45 %). Because of nonspecific clinical symptoms diagnostics is difficult. Presence of DHF can be confirmed by echocardiography. However, a simple, cheap test, which could be helpful in diagnostics of DHF, is necessary. Evaluation of plasma natriuretic peptides is common. Nevertheless, search of new biomarkers, which can give more information on prognosis and efficacy of therapy, is going on. Use of the most sensitive and specific biomarkers allows to find individual approach to each patient.

Key words: diastolic heart failure, biomarkers, natriuretic peptides.

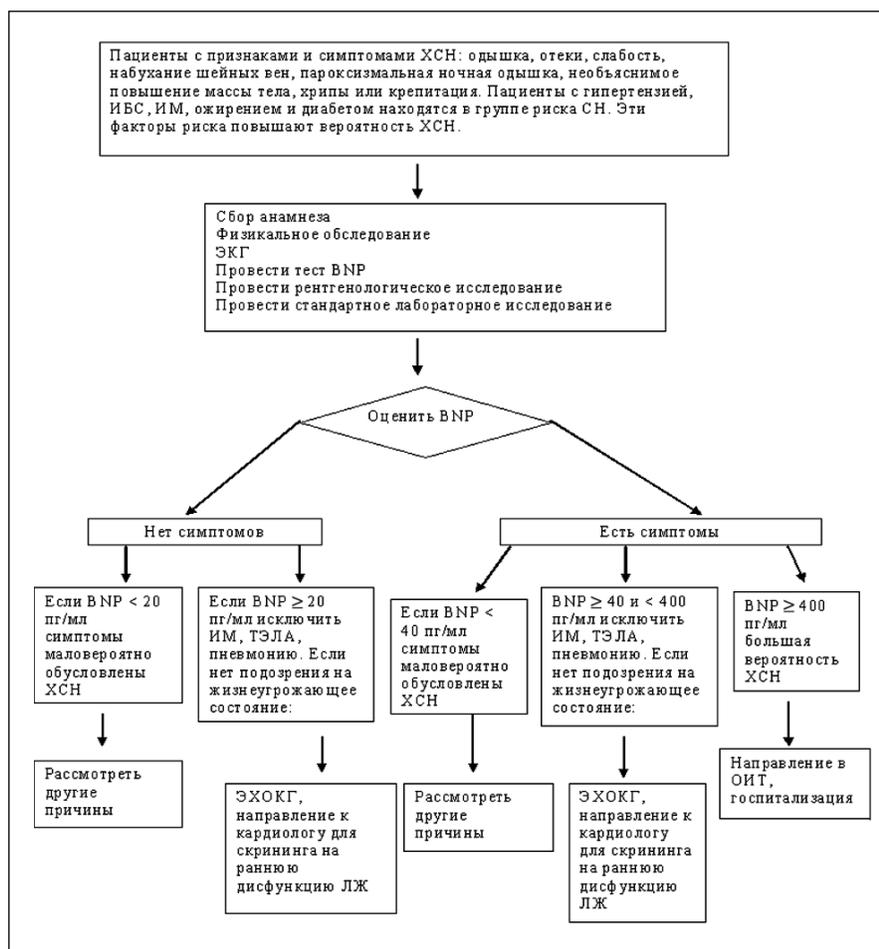
Статья поступила в редакцию: 05.07.11. и принята к печати: 19.07.11.

Введение

Сердечная недостаточность (СН) может встречаться как при нормальной, так и при нарушенной систолической функции левого желудочка (ЛЖ). При нарушении систолической функции наличие соответствующих симптомов облегчает диагностику СН. Однако при нормальной систолической функции ЛЖ вследствие неспецифических клинических признаков, особенно симптомов СН, диагностика затруднена. В большинстве случаев наличие диастолической СН (ДСН) может быть подтверждено выявлением нарушенной функции желудочков в диастолу при эхокардиографическом ис-

следовании [1]. Тем не менее в клинической практике ДСН зачастую остается диагнозом исключения. Нельзя полностью полагаться и на эхокардиографические критерии диагностики диастолической дисфункции, так как они до сих пор совершенствуются. Оценка диастолической функции ЛЖ — это комплекс, включающий оценку сердечного ритма и показателей, зависящих от нагрузки. Таким образом, есть необходимость в простом, недорогом тесте, который поможет в диагностике диастолической дисфункции ЛЖ. Измерение уровней сердечных натрийуретических пептидов (НУП) в плазме дает полезную диагностическую информацию у пациен-

Рисунок 1. Алгоритм использования BNP в условиях первичной помощи у пациентов с неизвестным ранее анамнезом хронической сердечной недостаточности (адаптировано из Smiseth O.A., Tendera M. (Eds.) Diastolic heart failure)



Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ЛЖ — левый желудочек; BNP (brain natriuretic peptide) — натрийуретический пептид; ЭКГ — электрокардиограмма; ЭХОКГ — эхокардиографическое исследование; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ОИТ — отделение интенсивной терапии.

тов с СН и сниженной фракцией выброса ЛЖ (ФВЛЖ). Это исследование применимо и у пациентов с предполагаемой диастолической дисфункцией ЛЖ [1, 2].

НУП [мозговой натрийуретический пептид (BNP) или N-концевой прогормон BNP (NT-pro-BNP)] широко используется в обследовании пациентов с остро появившейся одышкой. Они обладают высокой отрицательной прогностической ценностью, позволяющей исключить сердечную причину одышки. Все это способствует применению тестов на BNP при подозрении на СН с нормальной систолической функцией (ДСН), что позволяет упростить диагностический процесс, особенно в условиях неотложной помощи (рис. 1) [1, 3].

В рамках мультинационального исследования The Breathing Not Properly обследовано 1586 пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии с остро появившейся одышкой. Показано, что измерение BNP с пороговым значением 100 пг/мл повышает точность диагноза в совокупности с клинической оценкой (диагностическая точность 74 % только при клинической оценке; 81,2 % у пациентов с BNP > 100 пг/мл; 81,5 % при сочетании клинической оценки и измерения BNP — площадь под кривой 0,93, ДИ 95 % [2, 4, 5].

Структура и механизм действия натрийуретических пептидов

Повышенный синтез и секреция сердечных натрийуретических пептидов является одним из важнейших биохимических маркеров нейрогормональной активации в ответ на перегрузку объемом (табл. 1) [1]. Секреция натрийуретических пептидов отражает функцию сердца как эндокринного органа. Первичный стимул для секреции предсердного натрийуретического пептида (ANP) и BNP — это растяжение кардиомиоцитов. BNP — это нейрогормон, синтезирующийся и секретирующийся в миокарде в ответ на перегрузку, увеличение в объеме и повышенное давление заполнения ЛЖ. Другим механизмом, вовлеченным в его синтез, является прямое повышение экспрессии гена BNP непосредственно ангиотензином II. Секреция BNP — независимый предиктор повышенного конечного диастолического давления в ЛЖ и повышенного давления заклинивания в легочной артерии [6]. Рост уровня BNP может быть также обусловлен перегрузкой правого желудочка вследствие тромбоэмболии легочной артерии и перегрузки левого предсердия при хронической митральной регургитации [1]. Кардиомиоциты предсердий — первичный источник

циркулирующего ANP (биологически активного с-ANP и неактивного NT-pro-ANP), уровни которых резко возрастают в течение минут после повышения давления в предсердии. В условиях систолической дисфункции ЛЖ ANP может синтезироваться как предсердиями, так и желудочками. Активация секреции НУП — это регуляторный механизм противодействия активации ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатической нервной систем. Рецепторы к BNP, связанные с гуанилатциклазой, обнаружены в кардиомиоцитах, эндотелиальных клетках, адипоцитах, а также в почках и легких. Связывание BNP приводит к повышению уровня внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата [1, 7].

Циркулирующий неактивный 108-аминокислотный белок про-BNP подвергается протеолитическому расщеплению ферментом коринном на активный пептид (аминокислоты 77–108) и неактивный NT-pro-BNP (аминокислоты 1–76) в эквиволярных количествах. Оба пептида могут быть измерены с использованием высокочувствительных анализов и автоматизированной портативной платформы для иммунофлюорометрического анализа NT-pro-BNP и BNP «у постели больного» в госпитальных лабораториях. Аминоконцевой pro-BNP имеет период полураспада в плазме в 6 раз больше, чем BNP (120 против 20 мин.), а уровни этого неактивного пептида в плазме выше, чем BNP. Аминоконцевой pro-BNP также демонстрирует более низкую вариабельность у одного и того же субъекта, однако оба пептида имеют большую биологическую вариабельность, которая может повлиять на диагностическую оценку, особенно у асимптомных пациентов [1]. Как BNP, так и NT-pro-BNP обладают большей чувствительностью, чем ANP в выявлении систолической и диастолической дисфункции ЛЖ и в настоящее время используются в клинической практике. Значительно меньше данных относительно роли С-типа НУП (CNP), который в отличие от ANP и BNP синтезируется в основном в эндотелии сосудов и в меньшем количестве экспрессируется в головном мозге и почках. С-тип НУП является вазоактивным и участвует в процессе ремоделирования сосудов. Уровни CNP повышены при СН, но не имеют достоверной связи с систолической функцией ЛЖ [8].

При исследовании уровней НУП с диагностической целью необходимо помнить о механизмах их секреции при заболеваниях помимо СН (табл. 2).

Таблица 1

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ (АДАптировано по SMISETH O.A., TENDERA M. (EDS.) DIASTOLIC HEART FAILURE)

Повышенное выделение мочи
Повышенная экскреция натрия с мочой
Расслабление гладкомышечных клеток сосудов
Противодействие ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (снижение активности ренина плазмы, ингибирование секреции альдостерона)
Противодействие симпатической нервной системе
Антимитотическая активность
Липолиз

Таблица 2

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА УРОВНИ BNP И NT-PRO-BNP (АДАптировано по SMISETH O.A., TENDERA M. (EDS.) DIASTOLIC HEART FAILURE)

Сердечные факторы

Острый коронарный синдром (повышены → повышенный риск)
Стенокардия напряжения (повышены)
Хроническая митральная регургитация (повышены)
Фибрилляция предсердий и желудочковые аритмии (повышены)
Перегрузка правого желудочка (повышены)
Частота сердечных сокращений
Стеноз аорты (повышены)
Амилоидоз с поражением сердца (повышены)
Гипертрофическая кардиомиопатия (повышены)
Факторы, влияющие на давление заполнения (лекарства, потребление натрия и воды, положение тела)
Лечение антрациклинами (повышены)
Анемия у пациентов с диастолической сердечной недостаточностью (обратная корреляция у мужчин)

Несердечные факторы

Возраст (положительная корреляция)
Пол
Ожирение (обратная корреляция)
Хроническая обструктивная болезнь легких (повышены)
Тромбоз эмболия легочной артерии (повышены)
Острый респираторный дистресс синдром (повышены)
Нарушение функции почек (повышены)
Гипертензия с гипертрофией левого желудочка (повышены)
Метаболический синдром (гиперинсулинемия, дислипидемия, ожирение) (обратная корреляция)
Генетическая предрасположенность

Нарушение функции почек может значительно исказить оптимальный пороговый уровень BNP и NT-pro-BNP для диагностики СН, особенно в условиях неотложной медицины. Данные Аугсбургского регистра MONICA свидетельствуют о том, что среди 469 рандомизированных пациентов с анамнезом острого инфаркта миокарда нарушение функции почек ассоциировалось с более значительным ростом уровней BNP и NT-pro-BNP, а уровень пептидов имел отрицательную корреляцию со скоростью клубочковой фильтрации. Важно отметить, что коррекция пороговых величин BNP и NT-pro-BNP, использованная для определения систолической дисфункции ЛЖ в соответствии с наличием дисфункции почек, повысила прогностическую силу и специфичность обоих маркеров. Более того, у пациентов с нарушенной функцией почек и отсутствием дисфункции ЛЖ уровни BNP и NT-pro-BNP в плазме могут быть повышены до двух раз по сравнению с нормой. Считается, что незначительная или умеренная дисфункция почек влияет на уровни обоих маркеров в одинаковой степени, в то время как конечная стадия почечной недостаточности ассоциирована с достоверным повышением NT-pro-BNP [1, 9].

Другой фактор, который влияет на уровень BNP, — ожирение. Это влияние можно объяснить повышением рецептор-опосредованного захвата в жировой ткани. У пациентов с СН индекс массы тела имеет независимую

отрицательную корреляцию с уровнем BNP. Пациенты с ожирением и систолической дисфункцией ЛЖ имеют на 28–40 % более низкий уровень BNP, чем худые с той же степенью тяжести СН. 40 % пациентов с ожирением имеют уровень BNP ниже пороговой величины, необходимой для диагностики СН [1]. Это наблюдение справедливо и в общей популяции субъектов без СН. Как подтверждено в большой популяции ($n = 3389$) участников Фрамингемского исследования, лица с ожирением имеют более низкий уровень BNP и NT-pro-BNP в плазме, чем худые [10].

Похожая взаимосвязь между индексом массы тела и NT-pro-BNP была обнаружена в исследовании Dallas Heart Study [11]. Уровень NT-pro-BNP имел обратную корреляцию с ожирением, сопутствующей дислипидемией и гиперинсулинемией. Таким образом, определение пороговых величин, по крайней мере, для диагностики асимптоматической дисфункции ЛЖ, может быть проблематичным из-за высокой распространенности метаболического синдрома в популяции [1]. Определение нормальной величины следует основывать на поле, возрасте, сопутствующих метаболических нарушениях, клинических состояниях, а не на единичных нормальных значениях [1]. Наличие стенокардии напряжения, особенно у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, может быть ассоциировано с высоким уровнем BNP, независимо от дисфункции ЛЖ [12]. Поэтому нужно быть осторожным при использовании BNP для диагностики асимптомной диастолической дисфункции, основанной на умеренном повышении уровня BNP у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Выбор НУП в клинической практике

Известно, что BNP и NT-pro-BNP имеют сравнительно высокую диагностическую точность и отрицательную прогностическую ценность при декомпенсированной сердечной недостаточности и асимптомной систолической дисфункции ЛЖ и более предпочтительны для использования по сравнению с другими НУП. Это справедливо и для диастолической дисфункции. При проспективном сравнении с-ANP, N-ANP и BNP показано, что использование BNP для выявления диастолической дисфункции превосходит по своей диагностической ценности ANP, по крайней мере, в популяции с высокой распространенностью дисфункции ЛЖ, что было подтверждено эхокардиографическим исследованием и катетеризацией полостей сердца [7]. Клиническая польза измерения BNP наиболее очевидна в условиях симптоматической диастолической дисфункции, так как симптомы СН связаны с повышенным давлением заполнения ЛЖ, которое является основным стимулом для высвобождения BNP. В большинстве случаев диастолическая дисфункция связана с одышкой при нагрузке вследствие нарушенной релаксации, которая может не приводить к значительному повышению давления заполнения ЛЖ в покое [1]. Поэтому BNP может являться практически оптимальным диагностическим инструментом в данных условиях [1, 2].

Диастолическая дисфункция в общей популяции

О ценности исследования уровня BNP у пациентов с диастолической дисфункцией свидетельствуют данные исследования, проведенного E. Lubien с соавторами (2002). В исследование включено 294 пациента. Всем проводилось эхокардиографическое исследование для оценки функции ЛЖ. Главным образом исследовались пациенты с диастолической дисфункцией ($n = 119$). Пациенты были разделены на три подгруппы. У них оценивались три измененные характеристики наполнения ЛЖ: нарушенная релаксация, псевдонормализация и рестриктивноподобное наполнение. Уровень BNP был достоверно выше у пациентов с диастолической дисфункцией по сравнению с группой контроля (284 против 33 пг/мл). Отмечался дополнительный рост уровня BNP, наряду с ростом тяжести диастолической дисфункции. Пациенты с нарушенной релаксацией имели наименьшее относительное повышение BNP, пациенты с рестриктивноподобными характеристиками наполнения — наибольшее, пациенты с псевдонормализацией — умеренное. Более того, пациенты с симптомами СН имели более высокий уровень BNP, чем асимптомные пациенты во всех трех подгруппах. Уровень BNP был достоверно выше у пациентов с диастолической дисфункцией и отсутствием анамнеза СН, чем у асимптомных пациентов с нормальной диастолической функцией (263 против 33 пг/мл). Уровень BNP возрастает наиболее достоверно у пациентов с отношением E/A более 1,5 и временем замедления менее 160 сек. ROC-анализ показал, что площадь под кривой (ППК) выше 0,91 характеризует возможность измерения BNP для выявления диастолической дисфункции у пациентов с нормальной ВФЛЖ (более 50 %) и отсутствием очаговых нарушений сократительной функции миокарда. Точность теста наиболее высока при использовании для диагностики рестриктивного типа наполнения (ППК 0,98), но не достаточна для дифференциальной диагностики трех форм диастолической дисфункции. В модели логистической регрессии BNP на относительно низком пороговом уровне 63 пг/мл являлся независимым предвестником диастолической дисфункции (ОШ 26,8, ДИ 95 %) [13].

В исследовании Olmsted County, проведенное в Миннесоте с целью оценки частоты асимптомной систолической и диастолической дисфункции, включенно 2942 человека. Обнаружено, что 24,6 % обследованной популяции имеют различные степени диастолической дисфункции [14]. Частота диастолической дисфункции была существенно выше в подгруппе высокого риска (наличие сердечно-сосудистых заболеваний, возраст старше 65 лет) и составляла 52 % (36 % имели умеренную степень и 16 % — среднюю или тяжелую степени диастолической дисфункции). В исследовании на большой популяции подтверждены ранее опубликованные данные о том, что уровень BNP в плазме повышается у пациентов с любой формой диастолической дисфункции. Он коррелирует с ее тяжестью ($r = 0,38$) в популяции с нормальной систолической функцией. Аналогичная корреляция описана и для выделенных во время исследования подгруппах: мужчины ($r = 0,35$), женщины ($r =$

0,29), лица младше 65 лет ($r = 0,098$) [14]. Все соответствующие значения p достоверны [14]. При ROC-анализе ППК для выявления преклинической дисфункции ЛЖ (систолической и средней или тяжелой степени диастолической дисфункции) в общей группе обследованных лиц составила 0,79, а для женщин и мужчин — 0,73–0,74 соответственно. Пороговое значение BNP для выявления средней и тяжелой степени диастолической дисфункции ЛЖ составило 25,9 пг/мл [14]. Данное исследование, проведенное в относительно большой популяции, проливает некоторый свет на применение BNP в качестве скринингового метода для выявления асимптомной диастолической дисфункции. Доказано, что он является практически оптимальным для диагностики средней степени диастолической дисфункции (ППК < 0,70) [14]. Наиболее высокая сравнительная эффективность BNP для диагностики средней или тяжелой степени диастолической дисфункции была определена в группах лиц старше 65 лет в общей популяции и для лиц высокого риска. На основе данных ROC-анализа можно говорить о том, что применение BNP в качестве скринингового теста снижает необходимость проведения эхокардиографии для подтверждения диагноза до 29–38,8 %. При использовании поправки верхней границы нормы на пол и возраст лишь немногим пациентам будет необходимо проведение эхокардиографии (10–34 %) [14]. Однако около половины пациентов со средней и тяжелой степенью диастолической дисфункции будут упущены из поля зрения клинициста [1]. В связи с этим исследование BNP не может применяться для выявления преклинической диастолической дисфункции у асимптомных пациентов. В этом исследовании также показано, что для асимптомных пациентов с наименьшей степенью нарушения диастолической функции, которое связано с существенным повышением смертности и заболеваемости, исследование BNP имеет очень низкую точность. С другой стороны, обоснована оценка BNP у пациентов с одышкой после проведения нагрузочного теста, который может вызвать повышение давления наполнения ЛЖ. Кроме того, имеется сильная корреляция между уровнем BNP и выраженностью одышки [1, 14].

В рамках международной эпидемиологической программы ВОЗ MONICA была исследована подгруппа участников исследования MONICA Augsburg study с целью выявления связи между асимптомной диастолической дисфункцией и уровнем BNP в плазме [15]. Нарушения диастолической функции ЛЖ обнаружены при эхокардиографическом исследовании у 1678 субъектов (827 мужчин и 851 женщина) в возрасте от 27 до 75 лет [15]. Однако у данной группы лиц не было симптомов СН. В этой популяции распространенность диастолической дисфункции составила 3,3 %. Средний уровень BNP в плазме был достоверно выше у лиц с диастолической дисфункцией (медиана 12 пг/мл), чем в контрольной группе (медиана 6,2 пг/мл), но ниже, чем у лиц с систолической дисфункцией, определяемой по ФВЛЖ < 45 % (медиана 19,9 пг/мл) [15]. Важно, что уровень BNP был выше у пациентов с диастолической дисфункцией и гипертрофией ЛЖ, чем у пациентов группы контроля,

а также у пациентов с диастолической дисфункцией без гипертрофии ЛЖ, у которых уровень BNP сравним с показателем контрольной группы [15]. С уровнем BNP значимо коррелировали следующие параметры: возраст, индекс массы тела, систолическое артериальное давление, индекс массы ЛЖ, ФВЛЖ, размер левого предсердия и диастолическая дисфункция. Однако только возраст, индекс массы тела и ФВЛЖ были независимыми предикторами уровня BNP в плазме [15].

При ROC-анализе обнаружено, что исследование BNP имело приемлемую точность и чувствительность только у лиц с диастолической дисфункцией и гипертрофией ЛЖ (ППК 0,82, 95 % ДИ, специфичность 85,7 %, чувствительность 73,3 %, пороговая величина 12,8 пг/мл), но была недостаточной у лиц без гипертрофии ЛЖ (0,63, специфичность 60,5 %, чувствительность 54,5 %) [15]. Благодаря высокой отрицательной прогностической ценности (97,6 % для диастолической дисфункции и 99,9 % для диастолической дисфункции с сопутствующей гипертрофией ЛЖ) уровень BNP ниже пороговой величины может служить основанием для исключения обоих состояний с высокой степенью вероятности [1, 15]. Пороговое значение BNP при диастолической дисфункции с гипертрофией ЛЖ было очень близко к значению BNP при гипертрофии ЛЖ без диастолической дисфункции [15]. Это свидетельствует о том, что исследование BNP среди асимптомных лиц в общей популяции не является оптимальным скрининговым методом для выявления лиц с изолированной диастолической дисфункцией.

Использование BNP в качестве скринингового метода для выявления диастолической дисфункции в большой степени зависит от распространенности этого состояния в исследуемой популяции. Необходимо проводить оценку факторов риска, а также факторов, которые могут повлиять на уровень BNP (например, ожирение) [3, 1].

Диастолическая сердечная недостаточность

С. Tschope с соавторами (2005) проведено исследование, направленное на тщательный поиск диастолической дисфункции. В исследовании сравнивались пациенты с диастолической дисфункцией и симптомами СН (I–III класса по NYHA) и пациенты группы контроля ($n = 50$). Всем проводились катетеризация сердца, эхокардиографическое исследование и велэргометрия. Лица с диастолической дисфункцией и нормальной ФВЛЖ (≥ 50 %) имели достоверно больший уровень NT-pro-BNP в плазме (в среднем 189,5 пг/мл), чем лица группы контроля без диастолических нарушений (51,8 пг/мл). Концентрация аминоконцевого pro-BNP коррелировала с тяжестью диастолических нарушений (критерий Спирмана $r = 0,67$). Наименьшая концентрация наблюдалась у лиц с нарушенной релаксацией, повышенная — при псевдонормализации, самая высокая — у пациентов с рестриктивным типом наполнения. Уровень NT-pro-BNP имел положительную корреляцию с классом СН по NYHA (критерий Спирмана $r = 0,48$). Достоверность NT-pro-BNP для диагностики изолированной диастолической дисфункции выше, чем отношение E/A и исследование с помощью тканевого доплера. В достоверности NT-

pro-BNP ненамного проигрывает определению конечного диастолического давления, измеренного во время катетеризации сердца (ППК для NT-pro-BNP — 0,83; для конечного диастолического давления ЛЖ — 0,84; и для тканевого доплера и отношения E/A — 0,81). Диагностическая ценность NT-pro-BNP для выявления изолированной диастолической дисфункции в данной популяции в дальнейшем подтверждена высоким отрицательным прогностическим значением 93–94 % для порогового уровня 110–120 пг/мл, который близок к значениям, полученным при инвазивных исследованиях [конечное диастолическое давление, давление заклинивания в легочной артерии в покое и после нагрузки, временная постоянная спада давления в ЛЖ (τ) и dp/dt_{\min}] и эхокардиографические параметры (отношение E/A, отношение E'/A', время изоволюметрического сокращения)]. Для этой пороговой величины специфичность и чувствительность уровня NT-pro-BNP составили 72 % и 90 % соответственно [16].

При мультивариантном регрессионном анализе, включившем такие параметры, как пол, возраст, одышка, сахарный диабет, гипертензия, масса миокарда ЛЖ, ИБС и индекс массы тела, уровень NT-pro-BNP был единственным независимым фактором риска диастолической дисфункции (ОШ 1,2) [16]. В отличие от асимптомных лиц в общей популяции, ценность определения уровня NT-pro-BNP для диагностики диастолической дисфункции не зависела от индекса массы миокарда ЛЖ [15, 16].

Интересные данные получены английскими исследователями в популяции лиц с впервые диагностированной СН и нормальной ФВЛЖ. Диагноз диастолической дисфункции ставился на основании наличия симптомов, свидетельствующих о СН в соответствии с рекомендациями Европейского Общества кардиологов, ФВЛЖ ≥ 45 % и результатами эхокардиографического исследования, которое включало оценку отношения E/A ($< 1,0$ у лиц младше 50 лет и $< 0,5$ у лиц старше 50 лет), время уменьшения скорости волны E (Ed) (> 220 мсек у лиц < 50 лет и > 280 мсек у лиц > 50 лет) [1]. Уровень BNP, определенный с использованием портативного аппарата, был достоверно выше у пациентов с СН и нарушением диастолической функции, чем у пациентов без СН (101 против 54 пг/мл), но заметно ниже у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ (539 пг/мл) [1].

Диастолическая СН и артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия связана с повышенным риском ДСН, который ассоциирован с большей частотой гипертрофии ЛЖ. В свою очередь гипертрофия кардиомиоцитов является доказанным стимулом для высвобождения НУП. Поэтому логично ожидать выявление повышенного уровня НУП у пациентов с ДСН и сопутствующей артериальной гипертензией и гипертрофией ЛЖ.

В исследовании Н. Yamaguchi и соавторов (2004) проведена оценка изменения уровня ANP и BNP в популяции пациентов с анамнезом острой декомпенсированной СН вследствие диастолической дисфункции ЛЖ, существующей по крайней мере в течение 1 года

до включения в исследование. В исследование включены только пациенты в стадии компенсации I–III классов СН по NYHA и отсутствием острого коронарного синдрома во время взятия образцов крови. У пациентов с ДСН уровень ANP и BNP в плазме был достоверно повышен. У пациентов с I классом СН по NYHA только уровень BNP был достоверно выше по сравнению с группой контроля, состоящей из пациентов с гипертензией и отсутствием симптомов СН (96 против 31 пг/мл). Сравнение пациентов с гипертензией и гипертрофией ЛЖ без ДСН дало интересные результаты. Показатели ремоделирования и гипертрофии ЛЖ (конечный систолический размер, конечный диастолический размер, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, массы миокарда ЛЖ) были сопоставимы в обеих группах [17]. Более того, вариабельность уровня BNP не может быть объяснена только гипертрофией ЛЖ. Уровень ANP был повышен в группе ДСН. Увеличение левого предсердия также чаще встречалось у этих пациентов, что может объяснить повышение ANP (предсердие — важный источник циркулирующего ANP) [7]. Основным выводом из этого исследования таков: уровень BNP повышен у пациентов с анамнезом отека легких, несмотря на гипертрофию ЛЖ, даже у лиц с I классом СН по NYHA [17].

Декомпенсированная ДСН

Отдельное внимание уделено декомпенсированной ДСН в рамках мультинационального исследования Breathing Not Properly. Анализировалось наличие ДСН в большой группе пациентов (1586 человек) [5]. Диастолическая дисфункция была диагностирована у 165 пациентов (36,5 % пациентов с установленным диагнозом СН) по данным эхокардиографического исследования, проведенного через 30 дней после первоначального осмотра. Средний уровень BNP во время поступления в клинику был достоверно выше у пациентов с СН и нормальной систолической функцией по сравнению с пациентами, у которых одышка была обусловлена другими причинами помимо СН (413 против 34 пг/мл) [5]. В то же время уровень BNP у пациентов с СН и сохраненной систолической функцией был ниже, чем у пациентов с СН и систолической дисфункцией (821 пг/мл) [5].

Измерение уровня BNP у пациентов с одышкой в условиях отделения интенсивной терапии имеет большое значение для проведения дифференциального диагноза между наличием систолической и диастолической СН, а также ее отсутствием (при ROC-анализе ППК 90, 90 % чувствительность для пороговой величины 100 пг/мл, достоверность 81 %) [5]. В этом исследовании чувствительность BNP при систолической СН составила 95 %, однако специфичность для ДСН — только 14 % [5]. Даже при повышении пороговой величины до 200, 300 и 400 пг/мл достоверность различия между систолической и диастолической СН была низкой (65–67 %), а специфичность в выявлении ДСН не превышала 50 % (27–50 %) [5].

С другой стороны, измерение BNP, наряду с эхокардиографическим исследованием, является полезным диагностическим методом в условиях неотложной медицины, особенно для исключения ДСН как причины

одышки. Отрицательное прогностическое значение у пациентов с нормальной ФВЛЖ было 96 % для уровня BNP < 100 пг/мл [5].

При острой декомпенсированной СН основной механизм, ответственный за симптомы, — повышение давления наполнения ЛЖ независимо от типа СН. Этим объясняется значительное совпадение между уровнями BNP как при ДСН, так и при систолической СН. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что исследование BNP/NT-pro-BNP является полезным и эффективным диагностическим методом для оценки состояния пациентов с остро возникшей одышкой. Исследование как BNP, так и NT-pro-BNP имеет прогностическую ценность и приемлемую чувствительность и может ускорить процесс принятия решения об очередности оказания медицинской помощи пациентам в условиях неотложной медицины, выбора необходимого лечения и, возможно, уменьшить затраты, предотвратив ненужную госпитализацию.

Комбинированная диастолическая и систолическая СН

Существуют значительные различия между уровнем BNP и NT-pro-BNP в плазме у пациентов с систолической СН. Одной из причин может быть ДСН с сопутствующей систолической дисфункцией. При изолированной диастолической дисфункции уровень BNP достоверно повышен у пациентов с компенсированной СН (NYHA класс I и II), низкой ФВЛЖ (< 35 %) и диастолической дисфункцией. Имеется прогрессивное повышение BNP соответственно тяжести диастолической дисфункции (от нарушенной релаксации до рестриктивного типа наполнения). У пациентов с комбинированной диастолической и систолической СН уровень BNP в плазме коррелировал с эхокардиографическими показателями диастолической функции (перегородочный E_a, A_a, отношение E/E_a, отношение E/скорость распространения, время замедления) и площадью левого предсердия [1]. Наиболее сильную корреляцию с уровнем BNP среди всех эхокардиографических показателей диастолической дисфункции имели данные, полученные при проведении трансмитрального тканевого доплера [1].

Влияние лечения на уровень BNP

Исследование НУП и NT-pro-BNP проводится главным образом у пациентов, госпитализированных в связи с декомпенсацией СН. Уровень NT-pro-BNP в плазме достоверно снижается на фоне лечения, ведущего к уменьшению перегрузки объемом. Внутригоспитальные колебания уровня NT-pro-BNP и его уровень перед выпиской из стационара являются предвестниками повторной госпитализации и смерти в течение 6 месяцев наблюдения. Пациенты со значительным снижением NT-pro-BNP (> 30 %) во время госпитализации имели лучший прогноз, чем пациенты с меньшим процентом снижения. Лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонистами ангиотензиновых рецепторов (АРА), бета-блокаторами и спиронолактоном ассоциируется со снижением уровня BNP [1, 18, 19]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что терапия,

сопровождающаяся оценкой уровня BNP в динамике, может иметь лучший исход, чем терапия, ориентированная на оценку клинического состояния больного [19].

По-видимому, исследование BNP/NT-pro-BNP более целесообразно у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ДСН, чем у амбулаторных пациентов с умеренными симптомами СН. Более того, высокая биологическая вариабельность уровней BNP и NT-pro-BNP могут затруднить интерпретацию полученных при серии измерений результатов. Из-за большего периода полураспада и меньшей индивидуальной вариабельности NT-pro-BNP представляется более подходящим показателем для контроля эффективности терапии.

Особые популяции

Сердечная недостаточность с нормальной ФВЛЖ чаще всего встречается у женщин пожилого возраста и пациентов с гипертензией, сахарным диабетом и фибрилляцией предсердий. Однако в этих популяциях на исходный уровень BNP может влиять возраст, пол и основное заболевание. В связи с этим тест может быть недостоверным, так как существует значительное совпадение уровней BNP в этих популяциях. Также нет единого порогового уровня, приемлемого для скрининга диастолической дисфункции у асимптомных амбулаторных пациентов и для пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии с симптомами, характерными для СН [1].

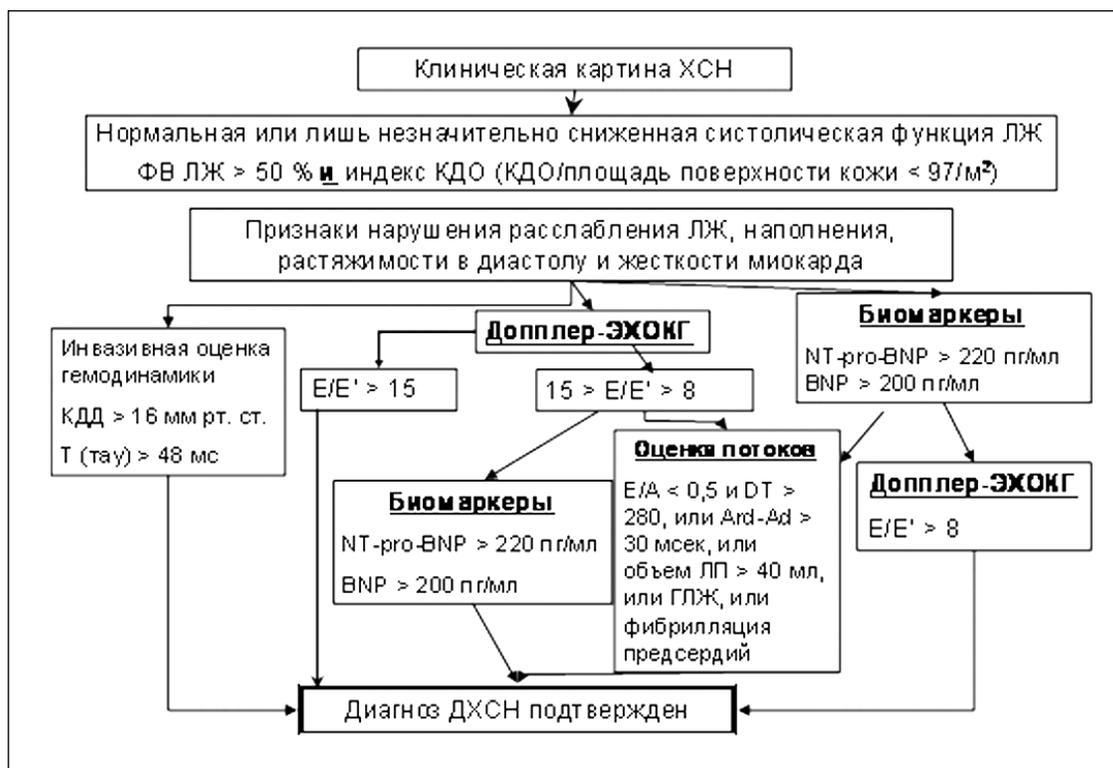
НУП в клинических рекомендациях

В рекомендациях по диагностике и лечению хронической СН Европейского общества кардиологов (издание 2008 г.) указано, что BNP и NT-pro-BNP применимы для диагностики СН [20]. Низкий уровень этих пептидов у нелеченых асимптомных пациентов свидетельствует о низкой вероятности СН в качестве причины, вызвавшей симптомы. Такой подход подтверждает целесообразность использования BNP/NT-pro-BNP для исключения СН как причины симптомов, дающих высокую отрицательную прогностическую ценность в условиях неотложной медицины. Высокий уровень НУП, несмотря на оптимальную терапию, свидетельствует о плохом прогнозе. BNP и NT-pro-BNP применяются для диагностики СН и оценки эффективности терапии СН (рис. 1). Их уровень повышается в ответ на повышение нагрузки на стенки миокарда. Обычно более низкие уровни наблюдаются у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ. НУП могут быть полезны также для оценки прогноза пациентов с СН [20].

Определение НУП позволяет прояснить ситуацию в случаях с пограничным значением E/E'. В такой ситуации может помочь диагностический алгоритм выявления больших с ДСН (рис. 2).

Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению хронической СН для учреждений первичной медицинской помощи и поликлиник первым диагностическим шагом при подозрении на СН можно рассматривать определение содержания НУП, и только в случае обнаружения повышенного их содержания (для

Рисунок 2. Алгоритм выявления больных с диастолической сердечной недостаточностью



Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ДХСН — диастолическая хроническая сердечная недостаточность; BNP — мозговой натрийуретический пептид; NT-pro-BNP — N-концевой прогормон BNP; Допплер-ЭХОКГ — доплер-эхокардиографическое исследование; ЛЖ — левый желудочек; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; КДО — конечно-диастолический объем; КДД — конечное диастолическое давление; ЛП — левое предсердие; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

BNP > 100 пг/мл; для NT-pro-BNP > 125 пг/мл) пациент должен пройти эхокардиографическое исследование или любое другое исследование по оценке функции сердца [21]. При содержании НУП менее указанной величины следует рассмотреть другие причины одышки.

Определение НУП позволяет проводить эффективный скрининг среди ранее нелеченных больных, подозрительных в отношении наличия дисфункции ЛЖ; проводить дифференциальную диагностику сложных форм хронической СН (диастолической, асимптомной); точно оценивать выраженность дисфункции ЛЖ; определять показания к терапии хронической СН и оценивать ее эффективность; оценивать долгосрочный прогноз пациентов с хронической СН [1, 21]. Определение НУП также может быть полезным для выявления субклинической дисфункции ЛЖ в общей популяции.

Показания к исследованию BNP и NT-pro-BNP относительно понятны для пациентов с СН и сниженной систолической функцией. Их определение может способствовать улучшению качества терапии. Намного меньше известно о пользе измерения BNP и NT-pro-BNP у пациентов с подозрением на ДСН. Кроме дифференциальной диагностики остро возникшей одышки вследствие декомпенсированной ДСН, другие показания нуждаются в подтверждении на большой популяции. Необходимо разделение пороговых величин по полу и возрасту особенно при использовании в качестве скрининга диастолической дисфункции в общей популяции. Определение уровня НУП может быть использовано в

качестве критерия для стратификации риска смерти, СН, фибрилляции предсердий и инсульта в популяции [1].

Как уже говорилось, уровень НУП — величина варибельная и зависит от многих факторов, в том числе сопутствующей патологии. В связи с этим продолжается поиск новых биомаркеров, которые могут отражать другие процессы заболевания и служить дополнительным и независимым показателем. Необходимо выявлять пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода на ранней стадии ремоделирования сердца. Ведь, как известно, именно оно является основным патологическим процессом, ведущим к прогрессированию заболевания и плохому прогнозу. Кроме того, это способствует более индивидуальному подходу к лечению пациентов с СН.

В последние годы большое внимание уделяется возможности применения **галектина-3** в качестве нового маркера СН. Галектин-3 — растворимый бета-галактозид-связывающий белок семейства лектинов, который играет важную регуляторную роль в фиброзе и ремоделировании в сердце — ключевых механизмах, способствующих развитию и прогрессированию СН. Известно, что уровень галектина-3 повышен у пациентов с острой декомпенсированной и прогрессирующей СН. Участие галектина-3 в развитии фиброза показано в печени, почках, а также и в сердце. Определение галектина-3 может быть полезным у широкого круга пациентов с СН для стратификации риска наряду с общепринятыми факторами риска. В последние годы проведено большое

количество исследований с участием более 15 тысяч пациентов, посвященных использованию галектина-3 для оценки прогноза у пациентов с СН [22].

В исследование DEAL-HF (Deventer-Alkmaar Heart Failure Study-Galectin-3 Sub-Study) включено 232 пациента с СН со сниженной ФВЛЖ III–IV функционального класса (ФК) по NYHA, в возрасте 71 ± 10 лет с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет у 30 %, хроническая обструктивная болезнь легких у 29 %) [22]. Средняя скорость клиренса креатинина составила $55,0 \pm 22,8$ мл/мин, средний уровень NT-pro-BNP — 253 пмоль/л (2,140 пг/мл), средний период наблюдения $4,0 \pm 1,9$ года. У 114 пациентов (49 %) выявлен уровень галектина-3 в плазме выше верхней границы нормы (17,7 пг/мл). Для всех пациентов средний уровень галектина-3 составил $18,6 \pm 7,8$ пг/мл. Уровень галектина-3 коррелировал с возрастом ($r = 0,318$, $p < 0,001$), поэтому у молодых пациентов его уровень был ниже. Высокий уровень галектина-3 обнаружен у пациентов с выраженной почечной дисфункцией ($r = -0,619$, $p < 0,001$). Кроме того, у пациентов с высоким уровнем NT-pro-BNP уровень галектина-3 также был повышен ($r = 0,265$, $p < 0,001$). По данным этого исследования существует статистически достоверная связь между индексом массы тела и галектином-3 ($r = -0,154$, $p = 0,022$). Однако не выявлено достоверной корреляции ни между уровнем галектина-3 и ФВЛЖ, ни этиологией СН. Важно отметить, что у пациентов с исходно высоким уровнем как галектина-3, так и NT-pro-BNP смертность была приблизительно в 1,5–2 раза выше по сравнению с пациентами с нормальными уровнями этих биомаркеров [22]. Исходя из полученных данных, можно говорить о том, что галектин-3 является независимым предиктором смертности у пациентов с умеренной и тяжелой СН. Его уровень был повышен у половины пациентов, включенных в исследование DEAL-HF. Однако ценность галектина-3 как биомаркера для выявления или исключения СН достаточно низкая, по сравнению с тем же BNP, уровень которого у сходной популяции пациентов повышен почти в 90 % случаев.

Галектин-3 способствует миграции макрофагов, пролиферации фибробластов и синтезу коллагена, то есть развитию фиброза. Имеются данные о независимой связи между избыточным метаболизмом экстрацеллюлярного матрикса и плохим исходом у пациентов с СН [23, 24]. Это отчасти справедливо для сывороточного маркера коллагена PIIINP (N-концевой белок коллагена типа III). Недавние работы, проведенные на Тайване, показали, что галектин-3 достоверно коррелирует с PIIINP, а также и с другими маркерами метаболизма экстрацеллюлярного матрикса, такими как матриксная металлопротеиназа-2 (MMP-2) и тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 (TIMP-1) [25].

Уровень галектина-3 ассоциирован с тяжестью почечной дисфункции [23]. Это важно, так как именно почечная дисфункция — один из наиболее мощных предикторов неблагоприятного прогноза при СН.

Галектин-3, вероятно, играет немаловажную роль в процессе синтеза фибриллярного коллагена и активации воспалительного процесса [23]. Он взаимодействует

с различными лигандами, расположенными в экстрацеллюлярном матриксе. В недавних исследованиях, проведенных в США, интраперикардальное введение галектина-3 в течение 4 недель взрослым самцам крыс приводило к повышенной инфильтрации макрофагами и тучными клетками, повышенному кардиальному интерстициальному и периваскулярному фиброзу гипертрофии миокарда, повышению экспрессии TGF- β и снижению работы сердца, что имеет место при систолической и диастолической дисфункции [23]. Учитывая эти данные, можно предположить, что блокада или ингибирование галектина-3 может благоприятно влиять на процесс фиброгенеза и служить терапевтической мишенью. Однако необходимы дальнейшие исследования.

В рамках исследования HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) и исследования COACH (Coordinating Study on Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure) особое внимание уделено определению пороговых величин галектина-3 у пациентов с СН II–IV ФК по NYHA и сниженной ФВ. По данным обоих исследований повышенный уровень галектина-3 достоверно ассоциируется с высоким риском общей смертности и госпитализации, общей сердечно-сосудистой смертности и госпитализации, связанной с СН, смертности от всех причин [23, 24]. Более того, связь между уровнем галектина-3 и повышенным риском остается статистически достоверной после поправки на основные факторы риска: возраст, пол, ФК по NYHA, ФВЛЖ, наличие сахарного диабета, статус курения [23, 24]. Так, пороговые значения галектина-3 установлены в пределах от 17,8 до 25,9 пг/мл [23, 24].

Исследование галектина-3 может использоваться как вспомогательный метод в оценке прогноза пациентов с диагностированной СН, а интерпретация результатов должна проводиться в соответствии с клинической картиной. Обнаружено, что пациенты с хронической СН и уровнем галектина-3 выше 17,8 пг/мл имеют более высокий риск неблагоприятного исхода, включая смертность и госпитализацию по сравнению с пациентами, у которых его уровень ниже 17,8 пг/мл [24]. Уровень галектина-3 между 17,8 и 25,9 пг/мл следует интерпретировать с осторожностью, так как эти значения лежат в пределах нормального интервала.

Галектин-3 и НУП

В настоящее время имеются данные о совместном использовании НУП и галектина-3 у пациентов с хронической СН [23–25]. Каждый маркер дает независимую и взаимодополняющую информацию относительно прогноза таких пациентов.

Галектин-3 заметно отличается от НУП. При интерпретации результатов галектина-3 важно учитывать следующее:

1. на уровень галектина-3 не влияет декомпенсация СН, так как он отражает наличие или отсутствие процесса, лежащего в основе заболевания. Исследование галектина-3 показано только пациентам с установленной хронической СН;

2. однажды повысившись, уровень галектина-3 в основном очень стабилен с течением времени;

3. галектин-3 не применим в качестве терапевтической мишени.

Ключевые характеристики BNP и галектина-3 представлены в таблице 3.

Следует отметить, что уровень галектина-3 выше 17,8 пг/мл ассоциирован с повышенным риском неблагоприятного исхода, в то время как для BNP или NT-pro-BNP до сих пор нет общепринятого прогностически значимого порогового уровня.

Для получения более объективной информации целесообразно комбинированное исследование уровней галектина-3 и НУП (табл. 4).

Галектин-3 и прогноз пациентов с хронической СН

Уровень галектина-3 выше 17,8 пг/мл свидетельствует о прогрессирующей, галектин-3 опосредованной СН [24]. Уровень галектина-3 выше 17,8 пг/мл ассоциирован с повышенным риском неблагоприятного исхода.

В контролируемых исследованиях, оценивающих характеристики галектина-3 у пациентов с хронической СН, получены следующие данные:

Галектин-3 — независимый предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с хронической СН.

Исходы, ассоциированные с уровнем галектина-3, включают комбинированную конечную точку всех причин смертности и госпитализации и индивидуальные конечные точки, такие как смертность и госпитализация из-за СН.

Значение галектина-3 остается достоверным после поправки на такие переменные, как возраст, пол, ФК СН по NYHA, ФВЛЖ, курение, сахарный диабет, функция почек и уровень НУП [23–25].

Клиническое применение галектина-3

Что должен делать клиницист при повышении уровня галектина-3 более 17,8 пг/мл?

Врач должен рассматривать эту находку в совокупности с клинической картиной и стандартными клиническими параметрами. Наличие повышенного уровня галектина-3 при хронической СН свидетельствует о по-

КЛЮЧЕВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГАЛЕКТИНА-3 И НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ

Таблица 3

	Галектин-3	Натрийуретические пептиды
Биологическое значение	Медиатор кардиального фиброза и ремоделирования	Выделяется в ответ на растяжение миокарда
Показания для использования	Оценка прогноза	Стратификации риска
Влияние декомпенсации сердечной недостаточности	Не влияет	Заметно влияет
Вариабельность	Стабильный уровень после однократного повышения	Высокая вариабельность
Влияние терапии на уровень биомаркера	Не влияет	Влияет (уровень уменьшается)

КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ГАЛЕКТИНА-3 И НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ
ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Таблица 4

Значение	Интерпретация	Риск неблагоприятного исхода
Низкий уровень галектина-3 и натрийуретических пептидов	Отсутствие галектин-3 опосредованной прогрессии сердечной недостаточности и отсутствие перегрузки давлением/растяжения миокарда	Наиболее низкий
Низкий уровень галектина-3 и высокий уровень натрийуретических пептидов или высокий уровень галектина-3 и низкий уровень натрийуретических пептидов	Одна причина повышенного риска	Средний
Высокий уровень галектина-3 и натрийуретических пептидов	Наличие галектин-3 опосредованной прогрессии сердечной недостаточности и перегрузки давлением/растяжение миокарда	Высокий

вышенном риске неблагоприятного исхода. Кроме того, можно говорить о наличии галектин-3 опосредованного фиброза и ремоделирования сердца.

Знание о высоком риске неблагоприятного исхода у конкретного пациента может способствовать более индивидуальному подходу к терапии и ведению больного.

Ограничения метода

Уровень галектина-3 в крови может быть повышен у пациентов с определенными формами рака и других состояниях, связанных с фиброзом в органах. У таких пациентов результаты галектина-3 следует интерпретировать с осторожностью.

Не следует проводить исследование уровня галектина-3 при известном наличии в крови ревматоидного фактора или человеческих анти-мышинных антител. С осторожностью следует относиться к результатам галектина-3 у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, гипергаммаглобулинемией.

Заключение

В настоящее время все больше исследований посвящено новым биомаркерам СН. Одним из перспективных направлений является определение уровня галектина-3. Его изучение при ДСН позволит расширить знания о данной патологии, а также разработать новые подходы к ведению пациентов.

Литература

- Smiseth O.A., Tendra M. (Eds.) Diastolic heart failure. — London: Springer-Verlag London Limited, 2008. — 349 p.
- Mottaram P.M., Marwick T.H. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know // *Heart*. — 2005. — Vol. 91, № 5. — P. 681–695.
- Mark D.B., Felker G.M. B-type natriuretic peptide — a biomarker for all seasons? // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350, № 7. — P. 718–720.
- McCullough P.A., Nowak R.M., McCord J. et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106, № 4. — P. 416–422.
- Maisel A.S., McCord J., Nowak R.M. et al. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41, № 11. — P. 2010–2017.
- Dokainish H., Zoghbi W.A., Al-Bakshy F.A., Dhir M., Quinones M.A., Nagueh S.F. Optimal noninvasive assessment of LV filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and BNP in patients with pulmonary artery catheters // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109, № 20. — P. 2432–2439.
- Yamamoto K., Burnett J.C., Jougasaki M. et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy // *Hypertension*. — 1996. — Vol. 28, № 6. — P. 988–994.
- Wright S.P., Prickett T.C.R., Doughty R.N., Frampton C., Greg D. Amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide in heart failure // *Hypertension*. — 2004. — Vol. 43, № 1. — P. 94–100.
- Luchner A., Hengstenberg C., Löwel H., Riegger G.A., Schunkert H., Holmer S. Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers: direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP // *Hypertension*. — 2005. — Vol. 46, № 1. — P. 118–123.
- Wang T.J., Larson M.G., Levy D., Benjamin E.J. et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109, № 5. — P. 594–600.
- Das S.R., Drazner M.H., Dries D.L. et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study // *Circulation*. — 2005. — Vol. 112, № 4. — P. 2163–2168.
- Bibbins-Domingo K., Ansari M., Schiller N.B., Massie B., Whooley M.A. B-type natriuretic peptide and ischemia in patients with stable coronary disease: data from the Heart and Soul study // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108, № 24. — P. 2987–2992.
- Lubien E., DeMaria A., Krishnaswamy K. Utility of B-natriuretic peptide in diagnosing diastolic dysfunction // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105, № 5. — P. 595–601.
- Senni M., Tribouilloy C.M., Rodeheffer R.J. et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991 // *Circulation*. — 1998. — Vol. 98, № 21. — P. 2282–2289.
- Lukowicz T.V., Fischer M., Hense H.W. et al. BNP as a marker of diastolic dysfunction in the general population: importance of left ventricular hypertrophy // *Eur. J. Heart Fail.* — 2005. — Vol. 7, № 4. — P. 525–531.
- Tschope C., Kasner M., Westermann D. et al. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26, № 21. — P. 2277–2284.
- Yamaguchi H., Yoshida J., Yamamoto K. et al. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 43, № 1. — P. 55–60.
- Rousseau M.F., Gurne O., Duprez D. et al. Beneficial neurohormonal profile of spironolactone in severe congestive heart failure: results from the RALES neurohormonal substudy // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 40, № 9. — P. 1596–1601.
- Latini R., Masson S., Anand I. et al. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106, № 19. — P. 2454–2458.
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29, № 19. — P. 2388–2442.
- Национальные клинические рекомендации // Сб. под ред. П.Г. Оганова. — 2-е изд. — М.: Изд-во «Силиция-Полиграф», 2009. — 528 с.
- Lok D.J., Van Der Meer P., de la Porte P.W. 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. — Vol. 99, № 5. — P. 323–328.
- Felker G.M., Fiuzat M., Shaw L.K. et al. Prognostic value of galectin-3 in chronic heart failure: results from the HF-ACTION study // *Eur. Heart J.* — 2010. — Vol. 31, № 1. — P. 429.
- Jaarsma T., van der Wal M.H., Leesman-Leege I. et al. Effect of moderate or intensive disease management program on outcome in patients with heart failure // *Arch. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 168, № 3. — P. 316–324.
- Lin Y.H., Lin L.Y., Wu Y.W. et al. The relationship between serum galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients // *Clin. Chim. Acta.* — 2009. — Vol. 409, № 1–2. — P. 96–99.