

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ, СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Медведева Е. А.¹, Суркова Е. А.^{1,2}, Лимарева Л. В.¹, Щукин Ю. В.¹

Классические проявления застойной сердечной недостаточности имеют недостаточно высокую чувствительность и специфичность, что приводит к поздней диагностике и ухудшению прогноза заболевания. Концепция молекулярных биомаркеров получила широкое развитие в последнее десятилетие. К настоящему времени описан ряд биомаркеров, отражающих различные патофизиологические процессы, формирующие звенья патогенеза хронической сердечной недостаточности. Они являются надежным, безопасным и объективным средством диагностики и стратификации риска неблагоприятных событий, дополняющим клинические и инструментальные данные и отражающим особенности механизмов развития и прогрессирования заболевания у конкретного пациента. Данный обзор посвящен обобщению имеющихся доказательных данных о роли биомаркеров в диагностике и стратификации риска.

Российский кардиологический журнал 2016, 8 (136): 86–91
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-86-91>

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, биомаркеры, миокардиальный стресс, фиброз, прогноз, диагностика.

¹ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия; ²Университет Падуи, Падуя, Италия.

Медведева Е. А.* — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтической терапии, Суркова Е. А. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии, Лимарева Л. В. — д.б.н., зав. лабораторией иммунологии, Щукин Ю. В. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой пропедевтической терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 elena5583@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ОП — отношение рисков, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, AUC — area under curve (площадь под кривой), BNP — brain natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид), COACH — Coordinating study evaluating outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure, CORONA — Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure, DEAL-HF — Deventer-Alkmaar heart failure study, GDF-15 — growth differentiation factor 15 (фактор роста и дифференцировки 15), GISSI-HF — The Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca Heart Failure, HF-ACTION — Heart Failure And Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training, MR-proANP — mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (средний фрагмент натрий-уретического пептида А типа), NT-proBNP — N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (N-терминальный фрагмент натрий-уретического пептида В типа), PRIDE — the N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department, PROTECT — ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure study, ST-2 — (for growth STimulation expressed gene 2, стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2), ValHeFT — the Valsartan Heart Failure Trial.

Рукопись получена 28.04.2016
 Рецензия получена 08.05.2016
 Принята к публикации 16.05.2016

MOLECULAR BIOMARKERS FOR DIAGNOSTICS, RISK STRATIFICATION AND PREDICTION OF CHRONIC HEART FAILURE

Medvedeva E. A.¹, Surkova E. A.^{1,2}, Limareva L. V.¹, Shchukin Yu. V.¹

Classic presentation of congestive heart failure do not have enough sensitivity and specificity, which lead to delayed diagnostics and worsening of the disease outcome. The concept of molecular biomarkers received broad development during past decade. Recently, a range of biomarkers has been invented, representing different pathophysiological processes of chronic heart failure pathogenesis. These are reliable, safe and objective tool for diagnostics and stratification of adverse events risk, which adds to clinical and instrumental data and reflects the specifics of development and progression mechanisms in an exact patient. The review focuses on a synthesis of known evidence data on the role of biomarkers in diagnostics and risk stratification.

Russ J Cardiol 2016, 8 (136): 86–91
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-86-91>

Keywords: chronic heart failure, biomarkers, myocardial stress, fibrosis, prognosis, diagnostics.

¹Samara State Medical University of the Ministry of Health, Samara, Russia;
²University of Padova, Padova, Italy.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) занимает одно из ведущих мест в структуре причин смертности взрослого населения России и мира в целом. Вопросы своевременной диагностики и прогнозирования исходов этого заболевания не теряют своей актуальности благодаря высокой гетерогенности его клинических проявлений и отсутствию абсолютно патогномных симптомов [1].

Концепция молекулярных биомаркеров получила широкое развитие в последнее десятилетие. Использование биомаркеров вносит вклад в понимание патогенетических механизмов сердечной недостаточности

(СН), способствует раннему выявлению данной патологии, стратификации риска, контролю и своевременной коррекции лечебной стратегии, а, следовательно, и более благоприятному прогнозу [2].

Современные совокупные данные по стратегии использования биомаркеров нашли своё отражение в клинических рекомендациях по диагностике и лечению СН. В таблице 1 представлен сравнительный анализ показаний к применению биомаркеров при СН в рекомендациях Американского колледжа кардиологов и Американской кардиологической ассоциации по СН (2013г) и Европейского общества кардиологов

Таблица 1

Клинические рекомендации по использованию биомаркеров при СН (адаптировано по [3, 4])

Биомаркеры	Показания	Условия применения	Класс	Уровень доказательности
Рекомендации Американского колледжа кардиологов/Американской кардиологической ассоциации (ACCF/АНА), 2013				
Натрий-уретические пептиды	Диагностика СН	Амбулаторно При обострении	I	A
	Оценка прогноза	Амбулаторно При обострении	I	A
	Достижение рекомендованной медикаментозной терапии	Амбулаторно	IIa	B
	Управление терапией при острой декомпенсации СН	При обострении	IIb	C
Биомаркеры повреждения миокарда	Дополнительная стратификация риска	Амбулаторно При обострении	I	A
Биомаркеры миокардиального фиброза	Дополнительная стратификация риска	Амбулаторно	IIb	B
		При обострении	IIb	A
Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC), 2012				
Натрий-уретические пептиды (BNP, NT-proBNP, MR-proANP)	Диагностика СН (исключение альтернативных причин одышки)	-	IIa	C
	Оценка прогноза		IIa	C

(2012г). Таким образом, экспертами определены группы биомаркеров, имеющих на настоящий момент наибольшую доказательную базу, и обозначены их ключевые возможности: диагностика острой и хронической СН, определение риска ее прогрессирования, прогнозирование течения и исходов, а также оптимизация и мониторинг эффективности лечения. Данный обзор посвящен обобщению имеющихся доказательных данных о роли биомаркеров в диагностике и прогнозировании СН, возможностях биомаркер-управляемой стратегии ведения пациентов.

Диагностическое значение молекулярных биомаркеров

К биомаркерам с наибольшим диагностическим значением при хронической СН относятся маркеры миокардиального стресса (BNP, NT-proBNP и MR-proANP).

Натрий-уретические пептиды. Мозговой натрий-уретический пептид В-типа — BNP, так же, как и его неактивный фрагмент NT-proBNP и срединный фрагмент натрий-уретического пептида А типа MR-proANP, выделяются в ответ на повышение давления на стенки миокарда и его растяжение и, превращаясь в биологически активные вещества, могут противодействовать патологическим изменениям, вызывая вазодилатацию и стимулируя диурез [5].

Натрий-уретический пептид В типа (BNP). В проспективном исследовании оценивалась концентрация BNP у 1586 пациентов, поступивших в приемное отделение в связи с приступом одышки [6]. Было обнаружено, что пациенты с диагностированной СН имели более высокий уровень BNP по сравнению с пациентами без СН (675 ± 450 vs. 110 ± 225 пг/мл, $p < 0,001$). Увеличение степени тяжести СН по классификации Нью-

Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) напрямую коррелировало с повышением концентрации BNP ($p < 0,001$). Пороговое значение BNP 100 пг/мл имело чувствительность 90% и специфичность 76%, а также более высокую диагностическую точность (83%), чем известные диагностические критерии NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey) (73%) или Фрамингемского исследования (73%) [6]. Однако следует учитывать, что такие параметры, как возраст, вес, функция почек, могут приводить к значимым колебаниям уровня натрий-уретического пептида, чаще в пределах так называемой “серой зоны” (от 100 до 400 пг/мл) [7].

N-терминальный фрагмент натрий-уретического пептида В типа. NT-proBNP, наряду с другими натрий-уретическими пептидами, выделяется в ответ на увеличивающееся растяжение волокон миокарда и дисфункцию миокарда при СН. Было достоверно доказано, что количественная оценка концентрации NT-proBNP позволяет с высоким уровнем достоверности подтвердить или исключить диагноз СН при амбулаторном скрининге пациентов с хроническими проявлениями [8-11]. Ввиду того, что биологические триггеры синтеза натрий-уретических пептидов присутствуют при обоих типах СН, BNP и NT-proBNP, имеют высокую диагностическую точность как при СН со сниженной, так и с сохранённой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [6]. В ходе многочисленных исследований были определены так называемые “пороговые значения” натрий-уретических гормонов для диагностики СН [6,12-14], представленные в таблице 2.

Срединный фрагмент натрий-уретического пептида А типа (MR-proANP). Несмотря на то, что ANP рассмат-

Таблица 2

Пороговые значения натрий-уретических пептидов для исключения диагноза СН [4, 15]

Характер начала симптомов СН	Пороговые значения натрий-уретических пептидов, при которых диагноз СН маловероятен		
	BNP	NT-proBNP	MR-proANP
Острый	<100 пг/мл*	<300 пг/мл	<120 пг/мл**
Постепенный	<35 пг/мл	<125 пг/мл	-

Примечание: * — <50 пг/мл для пациентов с индексом массы тела >35 кг/м², ** — по данным Рекомендаций Европейского общества кардиологов [4].

ривается как менее значимый маркер СН благодаря своему быстрому периоду полувыведения, его стабильный фрагмент MR-proANP имеет более устойчивую концентрацию и может использоваться в качестве надежного биомаркера [16].

Согласно результатам исследования PRIDE, MR-proANP являлся независимым предиктором диагноза СН в модели, включавшей NT-proBNP (отношение шансов (ОШ) 4,34, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,11-8,92, p<0,001), и позволял корректно классифицировать как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты предварительной диагностики СН [17, 20]. Таким образом, использование MR-proANP в комбинации с BNP или NT-proBNP имеет более высокую диагностическую точность, нежели применение каждого из этих биомаркеров по отдельности.

Тропонины. Исследование уровня тропонинов рекомендовано для выявления инфаркта миокарда как возможной причины острой декомпенсации СН [18]. При стабильном же течении хронической СН, учитывая отсутствие конкретного способа терапевтического воздействия для улучшения прогноза в подгруппе пациентов с повышенным содержанием данного биомаркера, необходимость рутинного контроля уровня тропонинов однозначно не определена [19].

ST-2. ST-2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, член семейства рецепторов интерлейкина-1 (ИЛ-1), имеющий 2 изоформы: растворимую (sST2) и мембран-связанную (ST-L). Повышенная концентрация в крови sST-2 ассоциирована с неблагоприятными исходами при сердечно-сосудистых заболеваниях и в популяции в целом. Именно эта изоформа и будет рассматриваться в обзоре.

Диагностическая роль ST-2 несколько уступает его прогностическому значению. Так, в двух исследованиях, включавших пациентов, обратившихся за медицинской помощью в связи с жалобами на одышку, ST-2 продемонстрировал худшие результаты в диагностике СН по сравнению с BNP. Однако в другом исследовании, включавшем 995 пациентов, диагностическая ценность ST-2 была аналогична BNP, а их совместное применение позволило поставить правильный диагноз дополнительно у 2 пациентов [20-21].

Фактор роста и дифференцировки (GDF-15). GDF-15 является участником процессов миокардиального ремоделирования и фиброза, его выработка в кардио-

миоцитах стимулируется метаболическим стрессом [22, 23]. Диагностические свойства GDF-15 преимущественно изучены в исследованиях пациентов с СН с сохраненной ФВ ЛЖ. Так, было продемонстрировано, что уровень GDF-15 лучше коррелирует с показателями диастолической дисфункции ЛЖ, чем уровень NT-proBNP, при этом позволяя дополнительно реклассифицировать пациентов в группы с СН и без таковой [24]. Преимущества GDF-15 в диагностике СН с сохраненной ФВ были показаны и в другом исследовании [25], а совместное использование двух вышеуказанных биомаркеров значительно повышало точность диагностики СН.

Прогностическая роль молекулярных биомаркеров и стратификация риска

В Рекомендациях Российского кардиологического общества к числу факторов, влияющих на прогноз, отнесены: аденомедуллин, натрий-уретические пептиды, вазопрессин/ко-пептин, провоспалительные цитокины, ST-2, галектин-3, маркеры баланса коллагена и маркеры ренин-ангиотензиновой системы [15]. При этом наибольший объем доказательных данных накоплен для BNP/NT-proBNP, маркеров некроза миокарда, ST-2 и галектина-3 [4].

Натрий-уретические пептиды. В метаанализе 19 исследований прогностического значения BNP было показано, что увеличение концентрации на 100 пг/мл сопровождается 35% увеличением относительного риска смерти (95% ДИ 22-49%, p=0,096) [26]. Изначально повышенный уровень NT-proBNP являлся предиктором отдаленных (1 год) летальных исходов; при этом повышенный уровень пептидов, сохранявшийся после лечения, был еще более значимым предиктором неблагоприятных событий, чем при поступлении в стационар [27-28].

Имеются данные о прогностической значимости MR-proANP, сходной с BNP или NT-proBNP. При этом серийное определение концентрации MR-proANP дополнительно повышало его прогностическое значение [29]. Совместное использование биомаркера с NT-proBNP также обеспечивало более высокую прогностическую точность [30].

Галектин-3. Галектин-3 представляет собой β-галактозид-связывающий белок, участвующий в процессах фиброза и ремоделирования миокарда.

В исследовании COACH изучалась прогностическая роль галектина-3 у пациентов, госпитализированных по поводу хронической СН. В субанализе, включавшем 591 пациента как со сниженной, так и с сохранённой ФВ ЛЖ, через 18 мес. наблюдения было установлено, что галектин-3 является независимым предиктором смерти и повторных госпитализаций по поводу декомпенсации СН, при этом большее прогностическое значение отмечалось у пациентов с сохранённой ФВ ЛЖ [31].

В исследовании DEAL-HF, включавшем 232 пациента с хронической СН III-IV функционального класса, результаты анализа ROC кривой уровня смертности для галектина-3 в течение 6,5 лет наблюдения (AUC =0,612, $p=0,004$) был сравним с NT-proBNP (AUC =0,611), однако галектин-3 оставался наиболее существенным предиктором смертности даже после поправки по ковариантам возраста, пола, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и NT-proBNP [32]. Результаты более длительного периода наблюдения пациентов в исследовании DEAL-HF (8,7±1 лет) продемонстрировали не только прямую зависимость уровня галектина-3 и показателей смертности в течение всего периода наблюдения, но также и эхокардиографических параметров ремоделирования ЛЖ (динамики изменения конечно-диастолического объема), что не наблюдалось при анализе концентрации NT-proBNP [33].

Роль серийной оценки уровня галектина-3 в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий оценивалась по данным 2 крупных когортных исследований: ранее отмеченного COACH (в подгруппе 324 пациентов) и CORONA ($n=1329$). Было показано, что пациенты, у которых исходно низкий уровень галектина-3 (<17,8 нг/мл) возрастал в динамике через 3 мес. (CORONA) или через 6 мес. (COACH), имели достоверно большую смертность и частоту госпитализации по поводу декомпенсации СН. По данным исследования CORONA статистически достоверное прогностическое значение имело увеличение уровня галектина-3 через 3 мес. более чем на 15%: в этой когорте пациентов отмечалось 50% увеличение риска смерти и госпитализации по сравнению с пациентами со стабильным показателем галектина-3 в динамике независимо от возраста, пола, наличия сахарного диабета, ФВ ЛЖ, расчётной СКФ и уровня NT-proBNP (ОР 1,500; 95% ДИ 1,173-1,917; $p=0,001$) [34-35].

ST-2. Связь повышенного уровня ST-2 с увеличением смертности как среди пациентов со стабильным течением хронической СН, так и с острой декомпенсацией СН, была продемонстрирована в целом ряде исследований [36-37]. В исследовании, включавшем 593 пациента с приступами одышки, была выявлена выраженная корреляция между концентрацией ST-2 и ФВ ЛЖ, а также функциональным классом СН. Прогностическое значение биомаркера было доказано как у пациентов с острой декомпенсацией СН (ОР =9,3, $p=0,003$), так и в целой когорте пациентов с одышкой

(ОР =5,6, $p<0,001$), которое превосходило таковое у NT-proBNP: AUC для прогнозирования летального исхода в течение года 0,80 ($p<0,001$). При этом комбинация этих биомаркеров обеспечивала более высокую точность в прогнозировании смерти, чем каждый из биомаркеров по отдельности [38].

Особый интерес в плане дизайна и результатов представляет одно из недавних исследований, посвящённых оценке серийного мониторинга уровня ST-2 у стабильных пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, получавших оптимальную фармакотерапию. Плазменная концентрация двух биомаркеров — NT-proBNP и ST-2 — определялась исходно, а также через 1, 3 и 6 мес. после начала лечения. ROC-анализ показал, что только абсолютные концентрации ST-2 во все изучаемые временные сроки продемонстрировали достоверные различия между пациентами, достигшими и не достигшими первичной конечной точки через 6 мес. наблюдения. Кроме того, уровень изменения биомаркеров между исходным значением и по истечении 6 мес. достоверно отличался по концентрации ST-2 (AUC =0,738; 95% ДИ 0,584-0,971) и не имел достоверных различий по уровню NT-proBNP (AUC =0,425; 95% ДИ 0,211-0,638; $p=0,501$) [39]. Роль серийной оценки ST-2 для улучшения риск-стратификации и влияния терапии изучалась и в отдельных оригинальных исследованиях [40].

Учитывая убедительную доказательную базу, анализ уровня ST-2 недавно был одобрен United States Food and Drug Administration для использования в оценке прогноза пациентов с диагностированной хронической СН [41].

Тропонин. При анализе данных 5284 пациентов из исследований Val-HeFT и GISSI-HF было доказано независимое прогностическое значение вч-Тропонина как важного предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической СН [42].

В другом исследовании, включавшем 876 пациентов с СН со сниженной систолической функцией (средняя ФВ ЛЖ 34%), была продемонстрирована способность вч-Тропонина повышать прогностическое значение NT-proBNP и улучшать точность стратификации риска смерти в данной когорте пациентов [43].

Фактор роста и дифференцировки (GDF-15). Прогностическая роль GDF-15 оценивалась в ограниченном количестве исследований. В группе из 455 пациентов с хронической СН более высокий уровень биомаркера ассоциировался с повышенным уровнем смертности в последующие 2 года; независимое прогностическое значение GDF-15 сохранялось и с учетом поправки на другие факторы риска, включая повышенный уровень NT-proBNP (ОР на единицу логарифмической шкалы 2,26, 95% ДИ 1,52-3,37, $p<0,001$) [44]. Результаты анализа данных 1734 пациентов, входивших в исследование Val-HeFT, также подтвердили прогностическую роль GDF-15 [45].

Мультимаркерная стратегия в оценке прогноза

Одним из наиболее актуальных и перспективных направлений в оценке прогностической роли современных биомаркеров СН является мультимаркерная стратегия. В амбулаторном исследовании Penn HF Study, включившем более 1,5 тыс пациентов, изучалась прогностическая роль панели биомаркеров, в том числе миелопероксидазы, BNP, тропонина I, ST-2, креатинина, sFlt-1. При сравнении данной мультимаркерной прогностической шкалы с клинической моделью Seattle Heart Failure Model (SHFM) установлено достоверное преимущество первой: третья часть пациентов с самыми высокими показателями биомаркерной панели имели 14-кратное увеличение риска смерти, трансплантации или имплантации механических вспомогательных устройств ЛЖ по сравнению с пациентами, вошедшими в треть с наименьшими показателями; кроме того, совместное применение мультимаркерной модели и SHFM позволяло реклассифицировать 24,1% пациентов в группу высокого риска [46–47].

В крупном когортном исследовании Barcelona Study, в которое вошли 876 амбулаторных пациентов с хронической СН, в модель из 11 хорошо изученных факторов риска (возраст, пол, ФВ ЛЖ, сахарный диабет, СКФ и др.) включили 3 биомаркера (ST-2, NT-proBNP, вчТропонин I). По результатам исследования выявлено превосходство в сравнении с другими шкалами, например, SHFM. Итогом работы стало создание электронного калькулятора — VCN BioHF, с помощью которого, введя значения указанных биомаркеров, возможно рассчитать одно-, двух- и трехлетний прогноз у конкретного пациента [48].

В исследовании HF-ACTION изучалась прогностическая роль биомаркеров фиброза и миокардиального стресса в когорте 813 пациентов с СН и ФВ ЛЖ менее 35%. Было установлено, что концентрации NT-proBNP, галектина-3 и ST-2 ассоциировались с увеличением риска, как внезапной кардиальной смерти, так и смерти от рефрактерной СН [49].

Анализ рандомизированного контролируемого исследования PROTECT с участием 151 пациента с хронической СН II-IV функционального класса NYHA с ФВ ЛЖ менее 40% показал, что из 3 биомаркеров (ST-2, GDF-15, вч-тропонин T), оцениваемых в динамике, только уровень ST-2 достоверно изменялся параллельно с риском неблагоприятных событий и ремоделирования миокарда [50].

Таким образом, мультимаркерная стратегия представляется более перспективным методом оценки прогноза и стратификации риска неблагоприятных исходов при различных формах СН, чем исследование уровня отдельных молекулярных биомаркеров.

Заключение

Молекулярные биомаркеры на сегодняшний день являются надежным, безопасным и объективным средством диагностики СН и стратификации риска неблагоприятных событий, дополняющим клинические и инструментальные данные и отражающим особенности патофизиологических механизмов развития и прогрессирования заболевания у конкретного пациента.

Находясь в тесном взаимодействии с патофизиологическими процессами, биомаркеры представляют собой перспективный метод подбора терапевтических мероприятий и мониторинга эффективности лечения.

Мультимаркерная стратегия ведения пациентов с ХСН является многообещающим подходом, существенно изменяющим традиционные взгляды на диагностику и стратификацию риска, и обеспечивающим индивидуальное патофизиологически обоснованное ведение пациентов. Применение биомаркер-управляемого подхода при СН можно оценивать как вектор развития персонализированной кардиологической помощи сложной когорте пациентов с неблагоприятным прогнозом. Необходимы дальнейшие исследования для разработки алгоритмов и моделей диагностики, риск стратификации и оценки лечения с применением современной биомаркерной панели.

Литература

- Dunlay S, Pereira N, Kushwaha S. Contemporary strategies in the diagnosis and management of heart failure. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89(5): 662-76. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.01.004
- Gyamdzhan K, Drapkina O. Galectin-3: clinical and prognostic value in patients with chronic heart failure. *Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost'* 2014; 82 (1): 51-5 Russian (Гямджан К.А., Драпкина О.М., Максимов М.Л. Галектин-3: клиническая и прогностическая ценность определения у пациентов с ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2014; 82 (1): 51-5).
- Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, et al. Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 128: e240-e327. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
- McMurray J, Adamopoulos S, Anker S, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2012; 33(14): 1787-847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
- 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. doi:10.2217/fca.13.32.
- Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *The American Journal of Medicine.* 2001; 111(4): 274-9. doi:10.1016/s0002-9343(01)00841-5.
- Maisel A, Mueller C, Adams K, et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 824-39. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014.
- Costello-Boerrigter L, Boerrigter G, Redfield M, et al. Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and B-Type Natriuretic Peptide in the General Community. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006; 47(2): 345-53. doi:10.1016/j.jacc.2005.09.025.
- de Lemos J, McGuire D, Khera A, et al. Screening the population for left ventricular hypertrophy and left ventricular systolic dysfunction using natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Am Heart J* 2009; 157: 746-53. doi: 10.1016/j.ahj.2008.12.017.
- Goetze J, Mogelvang R, Maage L, et al. Plasma pro-B-type natriuretic peptide in the general population: screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2006; 27: 3004-10.
- Ng L, Loke I, Davies J, et al. Community screening for left ventricular systolic dysfunction using plasma and urinary natriuretic peptides. *Journal of the American College of Cardiology.* 2005; 45(7): 1043-50.
- Campbell SM, Fuat A, Summerton N, et al. Diagnostic triage and the role of natriuretic peptide testing and echocardiography for suspected heart failure: an appropriateness ratings evaluation by UK GPs. *British Journal of General Practice [Internet].* Royal

- College of General Practitioners; 2011 Jul 1; 61(588): 427-35. <http://dx.doi.org/10.3399/bjgp11x583218>
13. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart* [Internet]. *BMJ*; 2011 Apr 8; 97(12): 959-63. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2010.220426>
 14. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, et al. Clinical Utility of Three B-Type Natriuretic Peptide Assays for the Initial Diagnostic Assessment of New Slow-Onset Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* [Internet]. Elsevier BV; 2011 Sep; 17(9): 729-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.04.013>
 15. Mareev V, Ageev V, Arutunov G, et al. National guidelines on diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Heart Failure* 2013; 7(81): 1-94. Russian (Мареєв В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, ПКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность 2013; 7(81): 1-94).
 16. Moertl R, Berger R, Struck J, et al. Comparison of Midregional Pro-Atrial and B-Type Natriuretic Peptides in Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. Elsevier BV; 2009 May; 53(19): 1783-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.057>
 17. Shah R, Truong Q, Gaggin H, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *European Heart Journal*. 2012; 33(17): 2197-205. doi:10.1093/eurheartj/ehs136.
 18. Thygesen K, Alpert J, White H. Universal Definition of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 50(22): 2173-95. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.011.
 19. Dieplinger B, Gegenhuber A, Haltmayer M, et al. Evaluation of novel biomarkers for the diagnosis of acute destabilised heart failure in patients with shortness of breath. *Heart*. 2009; 95(18): 1508-13. doi:10.1136/hrt.2009.170696.
 20. Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, et al. Measurement of the Interleukin Family Member ST2 in Patients With Acute Dyspnea. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. Elsevier BV; 2007 Aug; 50(7): 607-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.05.014>
 21. Aldous S, Richards A, Troughton R, et al. ST2 Has Diagnostic and Prognostic Utility for All-Cause Mortality and Heart Failure in Patients Presenting to the Emergency Department With Chest Pain. *Journal of Cardiac Failure*. 2012; 18(4): 304-10. doi:10.1016/j.cardfail.2012.01.008.
 22. 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. <http://dx.doi.org/10.1161/01.res.0000202805.73038.48>
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Miller W, Hartman K, Grill D, et al. Serial measurements of midregion 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.
 30. von Haehling S, Jankowska E, Morgenthaler N, et al. Comparison of Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide With N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Predicting Survival in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 50(20): 1973-80. doi:10.1016/j.jacc.2007.08.012.
 31. Lala R, Puschita M, Darabantiu D, et al. Galectin-3 in heart failure pathology — “another brick in the wall”? *Acta Cardiol* 2015; 70(3): 323-31.
 32. de Boer R, Lok D, Jaarsma T, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Annals of Medicine*. 2011; 43(1): 60-8. doi:10.3109/07853890.2010.538080.
 33. Lok D, Van Der Meer P, de la Porte P, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol*. 2010; 99(5): 323-8. doi:10.1007/s00392-010-0125-y.
 34. 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.
 35. van der Velde A, Gullestad L, Ueland T, et al. Prognostic Value of Changes in Galectin-3 Levels Over Time in Patients With Heart Failure: Data From CORONA and COACH. *Circulation: Heart Failure*. 2013; 6(2): 219-26. doi:10.1161/circheartfailure.112.000129.
 36. Pascual-Figal D, Ordoñez-Llanos J, Tornel P, et al. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients With Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 54(23): 2174-9. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.041.
 37. Broch K, Ueland T, Nymo S, et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. *European Journal of Heart Failure*. 2012; 14(3): 268-77. doi:10.1093/eurjhf/hfs006.
 38. Rehman S, Mueller T, Januzzi J. Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 52(18): 1458-65. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.042.
 39. Piper S, Sherwood R, Amin-Youssef G, et al. Serial soluble ST2 for the monitoring of pharmacologically optimised chronic stable heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2015; 178: 284-91. doi:10.1016/j.ijcard.2014.11.097.
 40. 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.
 41. Schmitter D, Cotter G, Voors A. Clinical use of novel biomarkers in heart failure: towards personalized medicine. *Heart Fail Rev* 2014; 19: 369-81. doi 10.1007/s10741-013-9396-5
 42. 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.
 43. de Antonio M, Lupón 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.
 44. Kempf T, von Haehling S, Peter T, et al. Prognostic Utility of Growth Differentiation Factor-15 in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 50(11): 1054-60. doi:10.1016/j.jacc.2007.04.091.
 45. Anand I, Kempf T, Rector T, et al. Serial Measurement of Growth-Differentiation Factor-15 in Heart Failure: Relation to Disease Severity and Prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation*. 2010; 122(14): 1387-95. doi:10.1161/circulationaha.109.928846.
 46. Ky B, French B, Levy W, et al. Multiple Biomarkers for Risk Prediction in Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2012; 5(2): 183-90. doi:10.1161/circheartfailure.111.965020.
 47. Bayes-Genis A, Richards A, Maisel A, et al. Multimarker Testing With ST2 in Chronic Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 2015; 115(7): 76B-80B. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.045.
 48. Lupón J, de Antonio M, Galán A, et al. Combined Use of the Novel Biomarkers High-Sensitivity Troponin T and ST2 for Heart Failure Risk Stratification vs Conventional Assessment. *Mayo Clinic Proceedings*. 2013; 88(3): 234-43. doi:10.1016/j.mayocp.2012.09.016.
 49. Ahmad T, Fuzat M, Neely B, et al. Biomarkers of Myocardial Stress and Fibrosis as Predictors of Mode of Death in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2014; 2(3): 260-8. doi:10.1016/j.jchf.2013.12.004.
 50. Gaggin H, Szymonifka J, Bhardwaj A. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail* 2014; 2(1): 65-72. doi: 10.1016/j.jchf.2013.10.005.