Асоціація
кардіологів України

Всеукраїнська Асоціація фахівців
з серцевої недостатності

Українська асоціація фахівців
з невідкладної кардіології

# Консенсус із застосування біомаркерів при серцевій недостатності (2019)

# СУЧАСНИЙ МАРКЕР СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

ST2 **вже доступний в лабораторіях!!!**

**ТОВ «ВСМ «Україна.» пропонує унікальні тест-системи для визначення ST2 виробництва Critical Diagnostics (США):**

Presage®
ST2 Test by Critical Diagnostics

**Високочутливий тест Presage ST2 – кількісне визначення концентрації ST2 методом ІФА (сироватка, плазма)**

## ШВИДКИЙ КІЛЬКІСНИЙ ТЕСТ БІЛЯ ЛІЖКА ХВОРОГО ЗА 20 ХВ.

**Моніторинг ефективності обраного курсу лікування у пацієнтів з СН**

**Прогнозування виникнення СН та кардіоваскулярних подій**

Aspect-PLUS™
ST2 Rapid Test

**Унікальний експрес-аналізатор, що не має аналогів на світовому ринку.**

**Простий в користуванні імунохроматографічний тест латерального типу дозволяє кількісно визначити sST2 в плазмі людини (з ЕДТА) протягом 20 хв. Якість отриманих результатів відповідає ІФА-методиці.**

ВСМ Україна

ТОВ «ВСМ «УКРАЇНА.»
м. Івано-Франківськ 76014, площа Європейська 5, оф. 2
тел.: +38 (050) 887 44 50, +38 (097) 887 44 50
info@bcmukraine.com.ua

# Консенсус

Консенсус Асоціаціїї кардіологів України,
Всеукраїнської асоціації фахівців з серцевої недостатності
та Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології

**із застосування біомаркерів при серцевій недостатності**

Робоча група:

проф., д. мед. н. Л.Г. Воронков (Київ),
проф., д. мед. н. О.Є. Березін (Запоріжжя) – **модератори**

проф., д. мед. н. В.Ю. Жарінова (Київ),
проф., д. мед. н. В.М. Жебель (Вінниця),
проф., д. мед.н. О.А. Коваль (Дніпро),
проф., д. мед. н. Ю.С. Рудик (Харків),
чл.-кор. НАМН України, проф., д. мед. н. О.М. Пархоменко (Київ),
проф., д. мед. н. В.Й. Целуйко (Харків)

Київ
2019

## Зміст

Передмова . . . . . 3
Вступ . . . . . 4
Традиційні біологічні маркери серцевої недостатності . . . . . 4
Натрійуретичні пептиди . . . . . 5
Галектин-3 . . . . . 16

Додаток. Алгоритми визначення діагнозу та ризику несприятливих подій у хворих із СН на підставі вимірювання вмісту біологічних маркерів . . . . . 17
Алгоритм 1 . . . . . 18
Алгоритм 2 . . . . . 19
Алгоритм 3 . . . . . 20

Розчинний супресор рецептора тумороґенності-2 . . . . . 22
Високочутливі кардіальні тропоніни T/I. . . . . 23
Клінічні рекомендації з використання біологічних маркерів у хворих з високим ризиком виникнення або прогресування СН. . . . . 25
Визначення біомаркерів з метою оцінки ризику виникнення СН . . . . . 25
Діагностика СН з використанням біомаркерів . . . . . 26
Стратифікація ризику та прогноз СН з використанням біомаркерів . . . . . 27
Висновки. . . . . 29
Список скорочень . . . . . 30
Список використаної літератури . . . . . 31

## Передмова

Наведений консенсус присвячений обговоренню місця та ролі різних підходів до діагностики, стратифікації ризику й індивідуалізованої терапії пацієнтів з серцевою недостатністю (СН), заснованих на вимірі концентрацій біологічних маркерів, які відображають різні патофізіологічні стадії еволюції СН. Практичні рекомендації з використання біологічних маркерів при СН, які є актуальними, були включені з урахуванням категорій доказовості (табл. 1) і сили рекомендацій (табл. 2) після погодженого рішення експертів нашої країни (категорія доказовості С), яке було прийняте на основі ретельного аналізу даних досліджень у цій галузі. З цією метою було опрацьовано дані, які опубліковані за останні 5 років у вітчизняній і зарубіжній літературі, а також рекомендації закордонних консенсусів з діагностики, прогнозування та лікування гострої та хронічної СН Європейського товариства кардіологів (European cardiology society, 2016), Американського коледжу кардіологів / Американської асоціації серця й Американської асоціації з серцевої недостатності (American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America, ACC/AHA/HFSA, 2017).

Консенсус адресований, в першу чергу, сімейним лікарям, лікарям-терапевтам і кардіологам поліклінік і стаціонарів, анестезіологам, лікарям відділень інтенсивної терапії, клінічним фармакологам, викладачам медичних вишів, а також лікарям інших спеціальностей. Вони можуть бути основою при розробці стандартів надання медичної допомоги населенню України. В клінічних настановах головну увагу приділено практично орієнтованому вибору біологічних маркерів, які мають потужні властивості при встановленні первинного діагнозу СН, прогностичний потенціал при стратифікації хворих із високим ризиком маніфестації СН та прогнозуванні перебігу СН на амбулаторному та шпитальному етапах лікування.

## Вступ

СН розглядається як одна з найвагоміших причин передчасної смерті у пацієнтів зі встановленим кардіоваскулярним захворюванням (КВЗ) [1]. Поширеність СН проявляє стійку тенденцію до зростання в усьому світі, незважаючи на серйозний прогрес в області профілактики та лікування КВЗ протягом двох останніх десятиліть. Крім того, формування хронічної СН (ХСН) характеризується високим рівнем ургентної госпіталізації, пов'язаної з серйозними фінансовими витратами для системи охорони здоров'я. Сучасні клінічні рекомендації різних медичних асоціацій високого рівня репутації надають великого значення вдосконаленню методів ранньої діагностики, профілактики й індивідуалізованого лікування СН [2]. Передбачається, що біологічні маркери, які відбивають різні патофізіологічні стадії СН, зберігають своє значення як потужний інструмент діагностики гострої (ГСН) та ХСН, стратифікації пацієнтів у групи високого ризику виникнення та прогресування СН, а також в якості ймовірного предиктора ефективності лікування СН [3, 4].

## Традиційні біологічні маркери СН

Дотепер чинні клінічні рекомендації Європейського товариства кардіологів (ECS, 2016) [1] і об'єднані рекомендації Американських коледжів кардіологів, Американської асоціації серця, Асоціації фахівців з серцевої недостатності і об'єднані рекомендації ACC/AHA/HFSA, 2017 [5] припускають можливість використання в рутинній клінічній практиці досить обмежену кількість біологічних маркерів, які позитивно зарекомендували себе при проведенні великих рандомізованих контрольованих досліджень у пацієнтів з документованою СН або високим ризиком її маніфестації (табл. 3). Існують докази поліпшення рівня первинної діагностики ГСН та ХСН, стратифікації ризику виникнення і/або прогресування СН та поліпшення прогнозу СН незалежно від її етіології, клінічної форми або фенотипу (СН зі зниженою / збереженою / середньої фракцією викиду) при застосуванні біомаркерів біомеханічного стресу (натрійу-

ретичні пептиди), міокардіального фіброзу (галектин-3, розчинний супресор рецептора туморогенності-2) та міокардіального пошкодження (високочутливі кардіальні тропоніни Т/І) [5-7].

**Натрійуретичні пептиди (НУП)**

Сімейство НУП представлене передсердним НУП (ПНУП), мозковим НУП (МНУП), ендотеліальним НУП (С-тип НУП), а також D-типом НУП, роль якого вивчається. ПНУП і МНУП активно вивільняються кардіоміоцитами у відповідь на біомеханічне розтягнення, «перевантаження» об'ємом, міокардіальне пошкодження, а також у результаті впливу ряду інших чинників: ішемія / реперфузія / некроз, метаболічне або токсичне пошкодження, мембранна нестабільність, запалення й опромінення [8]. С-тип НУП активно секретується ендотеліоцитами судин внаслідок демпфуючого ефекту судинної стінки та безпосереднього впливу інших факторів, таких як ангіотензин-II, ендотелін-1, вазопресин, фактор некрозу пухлин-альфа, інтерлейкін-2. З біологічної точки зору система НУП є фізіологічним антагоністом симпато-адреналової (САС) і ренін-ангіотензинової (РАС) систем, яка відповідає за ко-регуляцію діурезу / натрійурезу, електролітний гомеостаз, люсітропізм, вазодилятацію, а також безпосередньо супресує непрямі тканеві ефекти САС і РАС, а саме: пригнічує проліферацію, диференціювання, клітинній ріст і міграцію, апоптоз, накопичення позаклітинного матриксу, протидіє фіброзу, запаленню та має органо-протекторні властивості. Біологічні ефекти ПНУП і МНУП забезпечуються зв'язуванням з відповідними НПЗ-рецепторами типу А. Останні широко виражені на поверхні багатьох клітин, зокрема в клітинах нирок, наднирників, серця, легень, ендотелію та в гладкій мускулатурі судин і ЦНС, а також пов'язані з циклічним гуанозинмонофосфатом (цГМФ) [9].

Ген, відповідальний за синтез МНУП, локалізується в дистальному відділі короткого плеча першої хромосоми, трохи вище відповідного гена, який кодує продукцію ПНУП. Необхідно відзначити, що в секреторних гранулах кардіоміоцитів передсердь і шлуночків синтезований ПНУП співіснує з попередником МНУП – proМНУП, який складається зі 108 амінокислотних

**Таблиця 1.** Категорії доказовості для включення до клінічних рекомендацій

| **Категорія доказовості** | **Джерело доказовості** | **Визначення** |
|---|---|---|
| A | Рандомізовані контрольовані дослідження | Докази базуються на результатах добре спланованих рандомізованих досліджень, що проведені за участі достатньої кількості пацієнтів, необхідних для отримання достовірних результатів. Можуть бути обґрунтовано рекомендовані для широкого застосування |
| B | Рандомізовані контрольовані дослідження | Докази базуються на результатах рандомізованих контрольованих досліджень, однак кількість включених пацієнтів недостатня для вірогідного статистичного аналізу. Рекомендації можуть бути поширені на обмежену популяцію |
| C | Нерандомізовані клінічні дослідження | Докази базуються на результатах не рандомізованих клінічних досліджень, що проведені за участі обмеженої кількості пацієнтів |

**Таблиця 2.** Клас (сила) рекомендацій

| **Клас (сила) рекомендацій** | **Співвідношення користь / ризик** | **Визначення** |
|---|---|---|
| I (значна сила) | Користь >>> ризик | Рекомендоване втручання, вид лікування без сумніву корисні й ефективні |
| IIa (помірна сила) | Користь >> ризик | Дані на користь ефективності рекомендованого втручання або виду терапії переважують протилежну думку |
| IIb (низька сила) | Користь ≥ ризик | Дані на користь ефективності рекомендованого втручання або виду терапії менш очевидні та носять суперечливий характер |
| IIIa (помірна сила) | Користь = ризик | Користь, ефективність рекомендованого втручання, терапії не підтверджена в дослідженнях |
| IIIb (значна сила) | Користь < ризик | Втручання може завдати шкоди |

залишків. При цьому продукція, акумуляція та вивільнення МНУП не залежить від таких у ПНУП. Надалі proМНУП трансформується у власне МНУП і біологічно неактивний фрагмент NT-proBNP [10].

Переважно деградація МНУП здійснюється неприлізином, який є нейтральною ендопептидазою. Поряд із МНУП неприлізин бере участь у кліренсі інших біологічно активних речовин, а саме: брадикініну, ангіотензину-2, лептину, адипонектину, вісфатину, роль яких при прогресуванні ХСН встановлено не в повному обсязі. Крім того, неприлізин запобігає формуванню ХСН-асоційованого амілоїду, основним фібрилярним компонентом якого є МНУП. Неактивні фрагменти метаболізму НУП мають нирковий кліренс і можуть визначатися у підвищених концентраціях у осіб похилого та старечого віку, а також у пацієнтів зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) [10, 11].

Кліренс С-тип НУП здійснюється за допомогою двох основних механізмів, а саме: ендоцитозу з подальшою лізосомальною деградацією, модульованою С-типом рецепторів до НУП, а також за допомогою неспецифічної мембран-асоційованої нейтральної ендопептидази [11].

NT-фрагмент МНУП має більший період напіввиведення, ніж МНУП. Деградація NTpro-МНУП не пов'язана безпосередньо з активацією нейтральної ендопептидази та може здійснюватися іншими, менш вивченими ензиматичними шляхами. В цілому необхідно відзначити, що кліренс неактивних фрагментів НУП здійснюється переважно в печінці, нирках і легеневій тканині [12].

У здорових осіб МНУП визначається в дуже низьких концентраціях у периферійній крові. Період напіврозпаду пептиду в плазмі становить всього 20 хв. На відміну від ПНУП, плазмова концентрація МНУП не має таких істотних варіацій у здорових осіб, хоча описані циркадні варіації секреції МНУП.

Міокардіальне розтягнення є основним тригером синтезу та вивільнення МНУП і ПНУП. Отже, у хворих із СН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) і в пацієнтів із гіпертрофією міокарда ЛШ із ізольованими релаксаційними порушеннями на тлі нормальної ФВЛШ плазмовий вміст обох

представників системи НУП є значно менший за такий, що спостерігався у хворих на ГСН або у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ [13]. Тим не менш, у всіх хворих із СН або з гіпертрофією серця плазмовий вміст МНУП і ПНУП був вірогідно вищий за нормальні значення. У таблиці 4 наведені дані про основні причини, які призводять до підвищення вмісту НУП.

Численними дослідженнями встановлено, що плазмовий вміст МНУП і NT-proМНУП корелює з ехокардіографічними показниками діастолічної та систолічної функції, а саме: кінцево-діастолічний тиск у лівому та правому шлуночках, фракція викиду лівого та правого шлуночків, E/e', поздовжній і циркулярний стрейн ЛШ та об'єм лівого передсердя [14, 15]. Встановлено, що концентрація МНУП на NT-proМНУП відображає порушення релаксаційної функції міокарда незалежно від віку, статі, ниркової функції та індексу маси тіла. При цьому плазмовий вміст МНУП >100 пг/мл і NT-proМНУП >600 пг/мл є незалежними предикторами діастолічної дисфункції [16].

В ICON study (International Collaboration on NT-proBNP) було встановлено чутливість, специфічність, предикторну цінність NT-proМНУП у хворих із ГСН [17]. Отримані дані свідчили про те, що плазмовий вміст NT-proМНУП менший за 300 пг/мл у хворих із гострим диспное з чутливістю майже 90% виключає наявність ГСН. При цьому достатня специфічність (97, 90 та 85% відповідно) NT-proМНУП для підтвердження діагнозу ГСН для осіб віком до 50 років, 50-75 років і після 75 років відповідно досягається при діагностичних точках розподілу вмісту цього біомаркера, які дорівнюють 450, 900 і 1800 пг/мл. Необхідно відзначити, що типовим для ГСН є плазмовий вміст NT-proМНУП у більш ніж 50 разів вищий за нормальні значення.

Чинні клінічні рекомендації з цього приводу ECS (2016) [1] визначають 300 пг/мл для вмісту NT-proМНУП з метою виключення діагнозу ГСН, яка підозрюється.

Після того, як у клінічну практику увійшли блокатори рецепторів ангіотензину-II та неприлізину (БРАН), NT-proМНУП залишається єдиним біологічним маркером з групи НУП, концентрація якого може бути виміряна серійно протягом періоду лікування. Дійсно, неприлізин є нейтральною ендопептидазою,

**Таблиця 3**. Сучасні рекомендації з використання біомаркерів для діагностики та лікування ГСН та ХСН

| Мета застосування | Групи пацієнтів | Категорія доказовості | Клас рекомендацій |
|---|---|---|---|
| НУП (МНУП, NT-proМНУП або MR-proПНУП) | | | |
| Підтвердження діагнозу СН | Пацієнти з диспное, яке прогресує, та підозрою на ГСН або ХСН | I | A |
| | Пацієнти з раптово виниклою задишкою та підозрою на ГСН або ХСН, коли етіологія диспное не встановлена | I | A |
| | Пацієнти із підозрою на ГСН | IIb | C |
| Виключення діагнозу СН | Амбулаторні пацієнти із підозрою на СН | I | A |
| Прогнозування перебігу СН | Пацієнти з підтвердженою СН | I | A |
| | Пацієнти з ГСН, які шпиталізовані | I | A |
| | Пацієнти з СН безпосередньо перед випискою зі шпиталю | IIa | B |
| Стратифікація ризику СН | Пацієнти високого ризику маніфестації СН | IIa | B |
| Біомаркер-контрольована терапія | Амбулаторні пацієнти з ХСН | IIa | B |

| Біомаркери міокардіального ушкодження (високочутливі кардіальні тропоніни T/I) | | | |
|---|---|---|---|
| Стратифікація ризику СН | Пацієнти з підтвердженою ГСН або ХСН | I | A |
| | Пацієнти з ГСН | I | A |
| Біомаркери кардіального фіброзу (галектин-3) | | | |
| Прогнозування перебігу СН | Амбулаторні пацієнти з ХСН | IIb | B |
| | Пацієнти з ГСН або ХСН, які шпиталізовані | IIb | A |
| | Пацієнти з СН безпосередньо перед випискою зі шпиталю | IIa | B |
| Біомаркери запалення та кардіального фіброзу (sST2) | | | |
| Прогнозування перебігу СН | Пацієнти зі встановленою СН | I | A |
| | Пацієнти з ГСН або ХСН, які шпиталізовані | I | A |
| | Пацієнти з СН безпосередньо перед випискою зі шпиталю | IIa | B |

**Примітки.** СН – серцева недостатність; ГСН – гостра СН; ХСН – хронічна СН; НУП – натрійуретичні пептиди; МНУП – мозковой НУП; NT-proМНУП – N-термінальний фрагмент МНУП; MR-proПНУП – середньо-регіонарний пропептид передсердного НУП; sST2 – розчинний рецептор супресора туморогенності-2.

**Таблиця 4.** Потенційні причини щодо змін концентрації НУП у сироватці крові

| Захворювання | Характер змін | Причини змін концентрації НУП | |
|---|---|---|---|
| | | Первинні | Вторинні |
| ГСН і ХСН | ↑↑↑ | Біомеханічний міокардіальний стрес / перевантаження об'ємом | Зниження ШКФ, ішемія, метаболічне пошкодження міокарда |
| ГКС / ІМ | ↑↑ | Міокардіальне пошкодження | Перевантаження об'ємом, біомеханічний міокардіальний стрес, ішемія, некроз |
| Фібриляція / тріпотіння передсердь | ↑↑ | Секреція або вивільнення цитозольного пулу крізь мембрану кардіоміоцитів | Ішемія, біомеханічний міокардіальний стрес |
| Міокардит / кардіоміопатія | ↑-↑↑↑ | Міокардіальне пошкодження | Секреція або вивільнення цитозольного пулу крізь мембрану кардіоміоцитів внаслідок запалення, втрати селективності сарколеми, перевантаження об'ємом, біомеханічного міокардіального стресу |
| Гіпертрофія міокарда | ↑ | Секреція або вивільнення цитозольного пулу крізь мембрану кардіоміоцитів | Біомеханічний міокардіальний стрес |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Кардіоверсія | ↑ | Міокардіальне пошкодження | Метаболічне ураження міокарда |
| Хіміотерапія при онкологічних захворюваннях | ↑ | Токсико-метаболічне ураження кардіоміоцитів | Біомеханічний міокардіальний стрес |
| Захворювання перикарду та вади серця | ↑-↑↑ | Секреція або вивільнення цитозольного пулу крізь мембрану кардіоміоцитів | Біомеханічний міокардіальний стрес, перевантаження об'ємом і тиском |
| Легенева гіпертензія | ↑-↑↑ | Секреція або вивільнення цитозольного пулу крізь мембрану кардіоміоцитів | Біомеханічний міокардіальний стрес, перевантаження об'ємом, ішемія |
| Кардіоваскулярна / торакальна хірургія | ↑ | Секреція або вивільнення цитозольного пулу крізь мембрану кардіоміоцитів | Біомеханічний міокардіальний стрес, ретенція рідини, перевантаження об'ємом, міокардіальне ураження |
| Вік | ↑ | Зниження ШКФ та ензиматичної деградації неприлізином | Біомеханічний міокардіальний стрес |
| Цукровий діабет | ↑-↑↑ | Зниження ШКФ та ензиматичної деградації неприлізином | Біомеханічний міокардіальний стрес, міокардіальне ураження, перевантаження об'ємом |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ХОЗЛ | ↑↑ | Біомеханічний міокардіальний стрес, зниження ензиматичної деградації | Перевантаження об'ємом і тиском, ураження кардіоміоцитів |
| Ожиріння | ↓ | Підвищення ензиматичної деградації (глікозилювання – для NT-proМНУП, неприлізин – для МНУП) | Підвищення ШКФ |
| Анемія | ↑ | Секреція або вивільнення цитозольного пулу крізь мембрану кардіоміоцитів | Метаболічне міокардіальне ураження, біомеханічний міокардіальний стрес, ішемія / гіпоксія |
| Ниркова дисфункція | ↑ | Зниження ШКФ | Біомеханічний міокардіальний стрес, метаболічне міокардіальне ураження |
| Критичні стани, сепсис, опіки, травми | ↑-↑↑ | Зниження ШКФ | Метаболічне міокардіальне ураження, біомеханічний міокардіальний стрес, ішемія / гіпоксія |

**Примітки.** ГКС – гострий коронарний синдром; ІМ – інфаркт міокарда; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, ↑ – м'яке підвищення; ↑↑ – помірне підвищення; ↑↑↑ – значне підвищення; ↓ – зниження.

яка бере участь у деградації ПНУП, МНУП, СНУП, а також інших пептидів, таких як брадикінін, апелін, ангіотензин-II [18]. У результаті період напівжиття НУП зростає та визначення їх концентрації відображає скоріше її кліренс, ніж важкість СН. Оскільки кліренс NT-proМНУП не залежить від активності неприлізину, NT-proМНУП є рекомендованим прогностичним біомаркером у хворих, які отримують терапію БРАН [19].

Для амбулаторних пацієнтів із підозрою щодо ХСН вміст NT-proМНУП вищий за 125 пг/мл розглядається як такий, що підтверджує діагноз незалежно від ФВЛШ [20-24]. При цьому широкий спектр захворювань (фібриляція передсердь, гіпертрофія ЛШ, цукровий діабет, хронічне захворювання нирок, мозковий інсульт) можуть супроводжуватися м'яким підвищенням циркулюючого вмісту НУП, зокрема NT-proМНУП, поза СН (табл. 2). Натомість у хворих із абдомінальним ожирінням переважно за рахунок підвищення ендогенної активності неприлізину рівень НУП може бути менший за очікуваний [25-30].

Прогностична цінність НУП при СН є доведеною. Так, у дослідженні ValHeFT therapeutic trial (Valsartan Heart Failure Trial) вміст МНУП і NT-proМНУП залишалися незалежними предикторами загальної смерті, кардіоваскулярної смерті на невідкладній шпиталізації хворих із СН зі зниженою ФВЛШ після корекції за віком, статтю, коморбідними станами та біохімічними показниками [31]. У дослідженні I-PRESERVE підвищення циркулюючого вмісту NT-proМНУП у хворих із СН зі збереженою ФВЛШ було предиктором смертельних клінічних наслідків і повторної шпиталізації [32]. У субдослідженні PARADIGM trial (A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Active-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Enalapril on Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction) було встановлено, що у пацієнтів з СН зі зниженою ФВЛШ вхідним рівнем NT-proМНУП понад 1000 пг/мл (n=51 292) падіння концентрації NT-proМНУП нижче 1000 пг/мл внаслідок лікування приводило до 59% зменшення кількості смертей і шпиталізацій у порівнянні з пацієнтами, у яких вміст NT-proМНУП залишався стабільним [33]. Дослідження, в яких вивчався ефект терапії СН, що була контрольована

за рівнем НУП, зазвичай давали нейтральні результати, але значне зниження плазмового вмісту NT-proBNP (20% та більше) супроводжувалось поліпшенням клінічного стану, зниженням ризику повторних шпиталізацій і поліпшенням прогнозу [34, 35]. У деяких мета-аналізах було підтверджено, що досягнення вмісту NT-proМНУП менш за 1000 пг/мл асоціюється з поліпшенням прогнозу СН [36, 37]. Крім того, в дослідженнях PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease) та STOP-HF (The St Vincent's Screening to Prevent Heart Failure) визначення ініціального рівня НУП спряє ефективній превенції виникнення дисфункції ЛШ або маніфестної СН [38, 39].

Таким чином, плазмовий рівень МНУП і NT-proМНУП є потужним біомаркером клінічного перебігу СН незалежно від її етіології, ФВЛШ, віку та статі хворих, наявності коморбідних станів. Підвищення концентрації МНУП і NT-proМНУП точно збігається з ризиком загальної та кардіоваскулярної смерті, ризиком шпиталізації внаслідок прогресування СН та потребує модифікації лікування СН.

**Галектин-3**

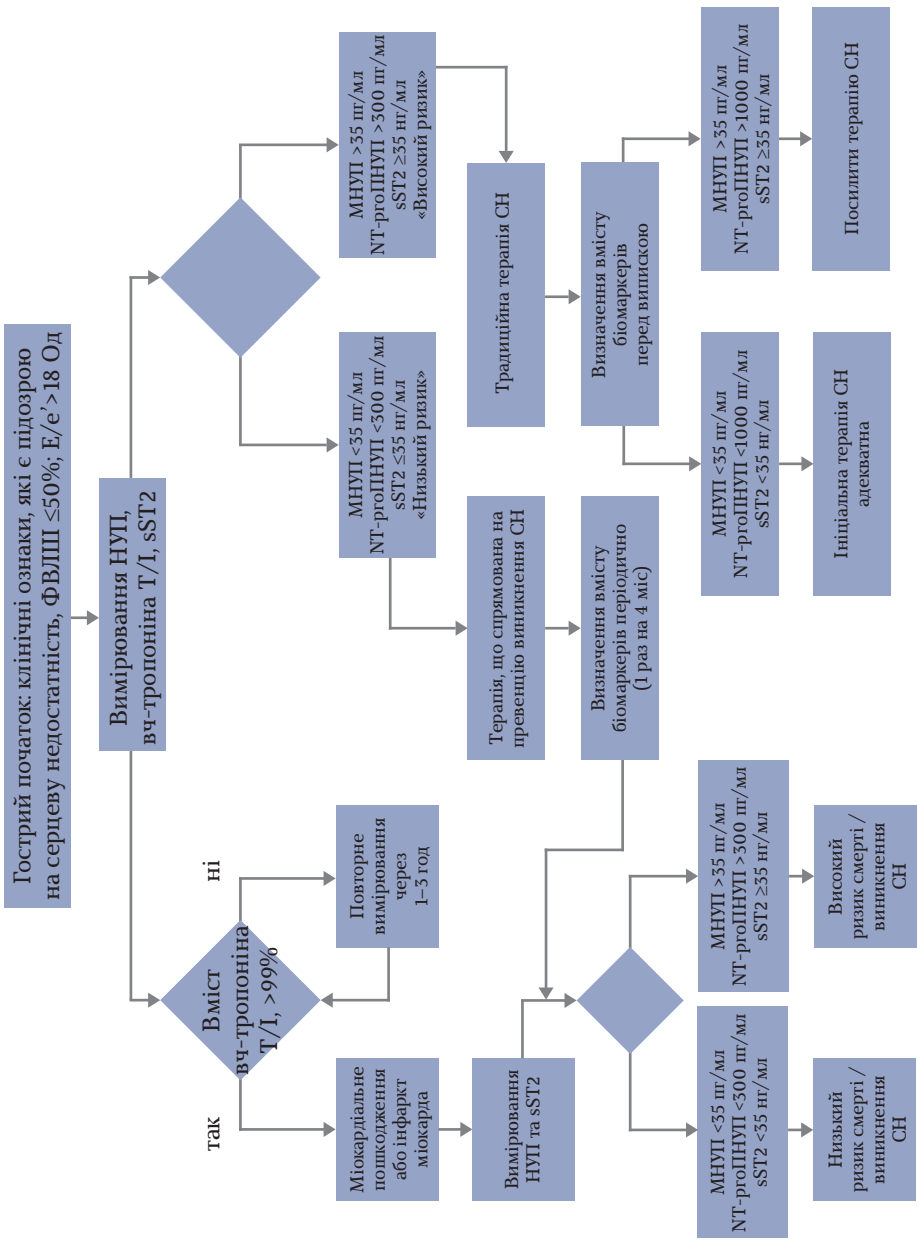
Галектин-3 являє собою розчинний β-галактозид-пов'язаний протеїн, який активно вивільнюється активованими мононуклеарами / фагоцитами внаслідок активації з боку прозапальних цитокінів [40]. Головною біологічною роллю галектина-3 є активація фібробластів для подальшого синтезу колагену позаклітинного матриксу [41]. Галектин-3 має здатність до розпізнавання молекул вуглеводів і колаген-подібних доменів, що дозволяє взаємодіяти з широким спектром позаклітинних матриксних протеїнів, цукрів, N-ацетиллактозів, а також негліколізованих молекул, таких як мембрано-асоційовані (CD11b / CD18 макрофаги) та позаклітинні рецептори (колаген IV типу) [42]. Крім того, галектин-3 переважно пов'язує матриксні гліколізовані протеїни, включаючи ламінін, фібронектин і тенасцин [43].

Галектин-3 експресується на поверхні мембран макрофагів, еозинофілів, нейтрофілів, мастоцитів, а також ідентифікується в складі тканин легень, селезінки, шлунково-кишкового тракту,

# Додаток

## Алгоритми визначення діагнозу та ризику несприятливих подій у хворих на СН на підставі вимірювання вмісту біологічних маркерів

**Алгоритм 1.** Стратифікація ризику перебігу ГСН або декомпенсації ХСН на шпитальному етапі (категорія доказовості С).



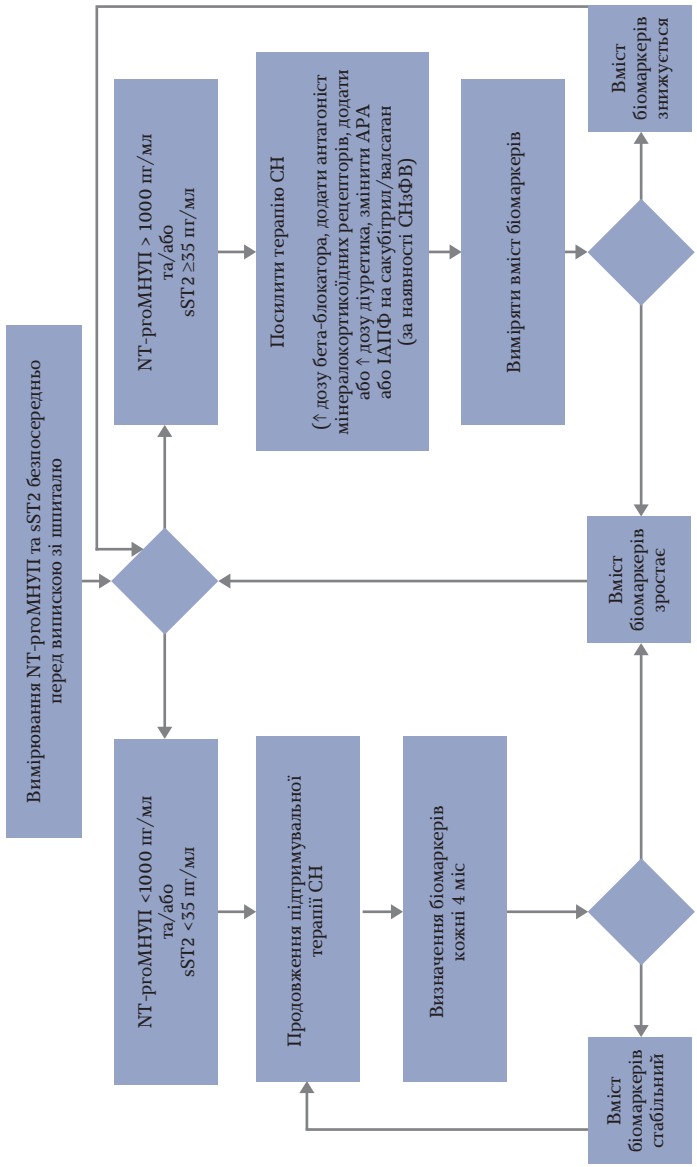
**Алгоритм 2.** Визначення діагнозу СН із використанням біомаркерів (категорія доказовості С).




* Вміст NT-proМНУП має бути інтерпретований залежно від віку хворих

| Популяція хворих | Оптимальна точка розподілу для NT-proМНУП |
|---|---|
| Рівень, що виключає ймовірність СН у загальній популяції | 300 пг/мл |
| <50 років | 450 пг/мл |
| 50–75 років | 900 пг/мл |
| >75 років | 1800 пг/мл |

**Алгоритм 3.** Стратегія лікування СН під контролем вмісту біомаркерів у периферійній крові (категорія доказовості С).



наднирників, сечоводів, яєчників. У фізіологічних умовах вміст останнього в нирках, серці, мозку, підшлунковій залозі та печінці мінімальний [42]. У міокарді хворих на СН галектин-3, ймовірно, є інтергальним протеїном, що забезпечує взаємодію різних індукторів кардіоваскулярного ремоделювання, зокрема, таких як трансформуючий фактор росту-β, інтерферон-γ, ангіотензин-2 й альдостерон [44]. Є дані про здатність галектина-3 регулювати інтенсивність апоптозу та накопичення позаклітинного матриксу в різних тканинах за рахунок активації фібробластів, міофібробластів і макрофагів, а також брати участь у глікації внутрішньоклітинних протеїнів. Встановлено, що внутрішньоклітинні ефекти галектина-3 опосередковуються тетрапептид N-ацетил-Ser-Asp-Lys-Pro (N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro-ac-SDKP), який деградує при безпосередній участі АПФ. Припускають, що позитивний вплив інгібіторів АПФ (ІАПФ) щодо реверсії кардіоваскулярного ремоделювання та гіпертрофії міокарда, зокрема, можуть бути обумовлені зниженням експресії ac-SDKP як вторинного месенджера галектина-3. Більш того, за рахунок супресії накопичення кінцевих продуктів глікації внутрішньоклітинних протеїнів шляхом зниження експресії тетрапептида ac-SDKP ІАПФ здатні надавати сприятливий вплив щодо «жорсткості» судинної стінки [42].

Попередні доклінічні та клінічні дослідження продемонстрували центральну роль галектина-3 в прогресуванні позаклітинного ремоделювання та накопиченні екстрацелюлярного матриксу, що сприяє фіброзу та порушенню глобальної контрактильної та релаксаційної здатності міокарда, що супроводжуються підвищенням аритмогенної активності та дилятацією порожнин серця [44-47].

Підвищення експресії галектина-3 виявляється при гострій / гостро декомпенсованій і ХСН незалежно від її фенотипу й етіології [44]. Разом з тим, у загальній популяції надмірний рівень галектина-3 зазвичай детектується у пацієнтів з кардіоваскулярними захворюваннями та високим ризиком маніфестації СН [45].

Встановлено, що при ГСН і ХСН концентрація галектина-3 в периферійній крові позитивно корелює з рівнем NT-proM-

НУП, сироватковими маркерами екстрацелюлярного ремоделювання (амінотермінальний пропептид проколагену типу I і типу III, матриксна металопротеїназа (ММП)-2, тканинний інгібітор ММП-1) і негативно – зі ШКФ [45]. Однак взаємозв'язок між галектином-3, віком пацієнтів і циркулюючим пулом кардіальних тропонінів виявлено не було [46]. Хоча експресія галектина-3 зростає пропорційно важкості СН, діагностична цінність NT-pro-МНУП виявилася кращою за таку, що встановлено для галектина-3 [47]. Навпаки, прогностична цінність короткострокового прогнозу з урахуванням всіх випадків повторної госпіталізації внаслідок прогресування СН, величини загальної та кардіоваскулярної смерті для галектина-3 виявилася вищою в порівнянні з такою у NT-pro-МНУП [48].

Галектин-3 є досить чутливим біомаркером високого ризику загальної смерті, кардіоваскулярної смерті та клінічних подій, які асоційовані з прогресуванням СН. Разом з тим, під час рандомізованих клінічних досліджень не було доведено жодних переваг галектина-3 перед NT-proМНУП, розчинним рецептором супресора туморогенності (sST2), фактором зростання / диференціювання-15 і високочутливим С-реактивним протеїном (вч-СРП) у можливості прогнозувати кардіоваскулярну смерть і смерть внаслідок прогресування СН [48-50]. З іншого боку, комбінація МНУП і галектина-3 у хворих з ХСН більш точно відображає ризик настання смертельних подій, ніж кожен із цих біомаркерів окремо [51-55]. У пацієнтів із позитивною відповіддю на лікування СН не було виявлено суттєвої динаміки вмісту галектина-3 в крові, тоді як концентрація NT-pro-МНУП достовірно знижувалася [54, 55].

### Розчинний супресор рецептора туморогенності-2

Супресор рецептора туморогенності-2 (ST2) належить до сімейства рецепторів інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), який представлено в мембрано-асоційованій формі (ST2L) і розчинній (sST2) формі. Як мультифункціональний протеїн ST2 взаємодіє зі своїм лігандом ІЛ-33 і через експресію міокардіальної мРНК, що залежить від прозапальних Th1-цитокінів (фактор некрозу пухлин альфа, інтерлейкін-1β, інтерлейкін-2, інтерлейкін-4,

інтерферон-γ), сприяє гіпертрофії міокарда, збільшенню позаклітинного фіброзу, дилятації порожнин серця та зниженню контрактильних / релаксаційних якостей міокарда [56].

sST2 розглядається як біомаркер міокардіального фіброзу та біомеханічного стресу, що володіє високою предикторною цінністю щодо кардіоваскулярних подій у пацієнтів з гострою та хронічною СН [57]. Дійсно, рівень циркулюючого sST2 при гострій і гостро декомпенсованій СН достовірно перевищує такий при асимптомній дисфункції міокарда та при маніфестній ХСН [58]. При цьому досягнення еуволемічного стану та реверсія клінічних ознак СН супроводжується суттєвим зниженням концентрації sST2 в крові хворих [59, 60]. Встановлено, що вміст sST2 в плазмі крові пацієнтів з маніфестною СН незалежно від її етіології позитивно корелює з концентраціями МНУП і фактора росту / диференціювання-15 [61].

Важливо, що в порівнянні з іншими біологічними маркерами, включаючи НУП, галектин-3, фактор росту / диференціювання-15, sST2 відрізняється найменшою біологічною варіабельністю [62]. Вміст sST2, вищий за 35 нг/мл, зберігає своє прогностичне значення щодо загальної смерті, кардіоваскулярної смерті та ризику госпіталізації внаслідок СН незалежно від етіології та фенотипу ГСН і ХСН [63]. Разом з тим, рівень sST2 при виписці пацієнтів з СН зі стаціонару (після досягнення еуволемічного стану та клінічної стабілізації) має вищий предикторний потенціал для повторної госпіталізації, ніж концентрація sST2 в день шпиталізації [64, 65]. Хоча обидва біологічні маркери фіброзу (галектин-3 і sST2) є предикторами клінічних подій, пов'язаними з СН (повторні госпіталізації, декомпенсація та смерть), пряме зіставлення sST2 та галектина-3 показує переваги sST2 перед останнім [18]. У той же час, sST2 та галектин-3 демонструють набагато вищий прогностичний потенціал, ніж НУП у пацієнтів з ХСН [66–68].

### Високочутливі кардіальні тропоніни T/I

Клінічне значення підвищення плазмового пулу тропонінів T/I для пацієнтів з ГСН або ХСН без інфаркту міокарда (ІМ) або гострого коронарного синдрому (ГКС) зазвичай розглядалося

у фокусі збільшення ризику кардіоваскулярної та загальної смерті, смерті від СН та інших кардіоваскулярних подій [69]. Прогресування СН супроводжується інтенсифікацією процесів кардіоваскулярного ремоделювання, зміною цитоархітектоніки та просторовою конфігурацією порожнин серця, гіпертрофією й апоптозом кардіоміоцитів, експансією позаклітинного колагенового матриксу, субклінічною субендокардіальною ішемією з периваскулярною запальною реакцією. Ці процеси можуть надавати індукційний вплив як на активну секрецію вільної фракції тропонінів Т/І, так і на вивільнення пов'язаної з міофібрилами фракцій після порушення структури мембран кардіоміоцитів. Встановлено, що у хворих з СН рівень тропоніну Т позитивно корелює з іншими маркерами біомеханічного стресу міокарда, особливо з вмістом NT-proМНУП, МНУП і NT-proПНУП [70, 71]. Крім того, необхідно враховувати і той факт, що у пацієнтів з ХСН або ГСН при супутній нефропатії, особливо з ШКФ менше 35 мл/хв/м$^2$, рівень циркулюючих тропонінів Т/І практично завжди вищий від референсних значень [72–74].

Вивчення поширеності та прогностичної значимості елевації циркулюючої фракції тропонінів у пацієнтів (n=364) з ГСН, не пов'язаною з ІМ або ГКС, було проведено в ході проспективного багатоцентрового дослідження FINN-AKVA [71]. Результати показали, що в перші 48 год після шпиталізації серед хворих з ГСН елевацію рівня циркулюючої форми тропоніна І (cTnI) і тропоніна Т (cTnT) вище референсних значень реєстрували в 51,1 та 29,7% випадках, відповідно. При цьому у «тропонін-позитивних» пацієнтів спостерігалося майже дворазове підвищення ризику виникнення смертельних подій протягом 6 міс спостереження (для cTnI відносний ризик [ВР] =2,0; 95% довірчий інтервал [ДІ] =1,2-3,5; p=0,01 і для високочутливого тропоніну Т ВР=2,6; 95% ДІ=1,5-4,4; p=0,0006 – відповідно). Для популяції пацієнтів з ХСН більшість досліджень демонструє тісніший взаємозв'язок рівня тропонінів Т/І не стільки з показниками виживаності та смертності, скільки з іншими клінічними кінцевими точками, такими як ризик виникнення гостро декомпенсованої СН, потреба в невідкладній госпіталізації або трансплантації серця [76], а також показниками кардіогемодинаміки (ФВЛШ, систолічний

тиск в легеневій артерії) та маркерами нефропатії (цистатин С, ліпокалін асоційований з желатиназою нейтрофілів). Таким чином, високочутливі кардіальні тропоніни розглядаються як предиктори несприятливого перебігу СН.

## Клінічні рекомендації з використання біологічних маркерів у хворих із високим ризиком виникнення або прогресування СН

### Визначення біомаркерів з метою оцінки ризику виникнення СН

**Мета рекомендації**: використання НУП для прогнозування ризику виникнення або прогресування СН.

**Рекомендація.** Для пацієнтів з ризиком розвитку СН визначення рівня НУП може бути корисним для запровадження терапії, яка спрямована на запобігання розвитку та прогресування дисфункції ЛШ (систолічної або діастолічної). **(Клас рекомендації – IIa, категорія доказовості – B)**.

**Обґрунтування.** У великому мультицентровому дослідженні STOP-HF (The St. Vincent's Screening to Prevent Heart Failure) пацієнти з ризиком виникнення СН, які були ідентифіковані за наявністю артеріальної гіпертензії, цукрового діабету або іншого кардіоваскулярного захворювання судин, але без встановленої систолічної дисфункції ЛШ або маніфестної СН на початковому етапі, були рандомізовані для отримання терапії під контролем рівнів МНУП або звичайної терапії. Учасники групи, що досліджувалась, з рівнями МНУП ≥50 пг/мл були обстежені з використанням ехокардіографії та направлені до фахівця, який прийняв рішення про подальше дослідження та лікування. Первинний скринінг вмісту МНУП зменшив комбіновану кінцеву точку безсимптомної дисфункції ЛШ (систолічної або діастолічної) та вперше виявленої СН. Аналогічно в іншому невеликому дослідженні PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history

of cardiac disease), прискорене титрування антагоністів РАС і бета-блокаторів знижувало кількість серцево-судинних подій у пацієнтів з цукровим діабетом другого типу та підвищеними рівнями NT-proМНУП, але без серцевих захворювань на початковому етапі. Розробка стандартизованої стратегії моніторингу та втручання у пацієнтів з ризиком СН потребує подальшого вдосконалення через різні визначення ризику СН, неоднорідність поширеності в різних групах хворих і наявність різних коморбідних станів.

**Джерела інформації** [28, 29].

## Діагностика СН із використанням біомаркерів

**Мета рекомендації:** поліпшення діагностики СН шляхом визначення рівня НУП.

**Рекомендація.** У хворих із диспное вимірювання вмісту НУП є корисним для поліпшення первинної діагностики СН або виключення діагнозу СН, якщо він не є очевидним та /або глобальна ФВЛШ більша за 40% **(клас рекомендації – I, категорія доказовості – А).**

**Обґрунтування.** Визначення НУП забезпечує додатковий діагностичний потенціал при первинній діагностиці ХСН, особливо коли етіологія диспное не є встановленою та глобальна ФВЛШ більша за 40%. В ургентних умовах вміст НУП зазвичай мають більш високу чутливість, ніж специфічність, і можуть бути більш корисними для виключення діагнозу СН. Хоча нижчі значення НУП виключають наявність СН і більш високі значення мають достатньо високу позитивну прогностичну цінність для діагностики СН, клініцисти повинні усвідомлювати, що помірне підвищення рівнів у плазмі МНУП на NT-proМНУП може бути пов'язане з широким спектром не лише кардіальних, а й некардіальних причин.

**Джерела інформації** [21-30].

## Стратифікація ризику та прогноз СН з використанням біомаркерів

**1. Мета рекомендації:** визначення біомаркерів щодо прогнозування перебігу та стратифікації ризику виникнення СН.

**Рекомендації:**

- вимірювання вмісту НУП (МНУП або NT-proМНУП) є корисним для уточнення прогнозу та тяжкості ХСН **(клас рекомендації – I, категорія доказовості – А);**
- вимірювання вмісту НУП (МНУП або NT-proМНУП) та / або високочутливих кардіальних тропонінів Т або І безпосередньо при шпиталізації є корисним для визначення прогнозу у хворих з ГСН або з гострою декомпенсацією ХСН **(клас рекомендації – I, категорія доказовості – А).**

**Обґрунтування.** Більш високі рівні НУП у периферійній крові пацієнтів з ГСН або декомпенсацією ХСН при шпиталізації зазвичай пов'язані з більшим ризиком клінічних подій, включаючи смерть від усіх причин і кардіоваскулярну смерть. Аналогічним чином аномальні рівні високочутливого циркулюючого тропоніну Т/І зазвичай встановлюються у пацієнтів з ГСН, часто без очевидної ішемії міокарда або ішемічної хвороби серця, і це пов'язано з гіршими клінічними результатами та більш високим ризиком смерті.

Дослідження показали високу додаткову прогностичну цінність визначення НУП і високочутливих тропонінів Т/І, доданих до стандартних підходів щодо оцінки ризику серцево-судинних ускладнень. Проте визначення рівня галектину-3 або sST2 не підвищувало прогностичну цінність моделей, які створені на підставі оцінки вмісту НУП у хворих з ГСН. Крім того, існували відмінності в моделях прогнозування ризику, точках аналізу та тривалості спостереження. Крім того, не всі пацієнти можуть потребувати вимірювання біомаркерів для прогнозування, особливо якщо у них вже встановлено діагноз СН і ризик короткострокового перебігу є очевидним. Тому визначення НУП і високочутливих тропонінів Т/І для додаткового прогнозування не повинні перешкоджати встановленій клінічній практиці. При цьому індивідуалізований підхід щодо прогнозування виникнення та перебігу СН у кожного пацієнта має першорядне значення.

**Джерела інформації** [17, 48-50, 65].

**2. Мета рекомендації:** визначення предикторної цінності біомаркерів упродовж періоду шпиталізації.

**Рекомендація.** Упродовж періоду шпиталізації у зв'язку з СН визначення НУП може бути корисним для прогнозування подальшого перебігу СН на амбулаторному етапі спостереження **(клас рекомендації – IIa, категорія доказовості – B).**

**Обґрунтування.** Рівні НУП у периферійній крові при шпиталізації та їх відносна зміна під час стаціонарного лікування є сильними предикторами ризику смерті або повторної шпиталізації у хворих зі встановленим діагнозом СН, які є шпиталізованими. Ряд клінічних досліджень показав, що рівень НУП при шпиталізації мав більш високу прогностичну значущість, ніж клінічні змінні при лікуванні. Пацієнти з СН з більш високими рівнями НУП при шпиталізації та ті з них, які не мають зниження рівня НУП протягом стаціонарного лікування, мають гірші віддалені результати. Хоча спостереження або ретроспективні дослідження показали, що пацієнти зі зменшенням вмісту НУП мали кращі результати, ніж ті, які не мали жодних змін або з підвищенням біомаркерів, значення або відносна зміна цих біомаркерів під час госпіталізації не були детально вивчені в перспективному широкомасштабному дослідженні. Клінічна оцінка та дотримання правил терапії СН під контролем біомаркерів, яка передбачає необхідність проведення серійних і повторних вимірювань NT-proМНУП під час госпіталізації та амбулаторного етапу лікування, потребує більш детального вивчення й удосконалення.

**Джерела інформації** [31-39].

**3. Мета рекомендації:** визначення предикторної цінності біомаркерів міокардіального пошкодження, міокардіального фіброзу та запалення у відношенні ризику смерті та шпиталізації, який безпосередньо пов'язанний із перебігом СН.

**Рекомендація.** У пацієнтів з ХСН додаткове визначення вмісту біомаркерів міокардіального пошкодження (високо чутливі тропоніни) та міокардіального фіброзу / запалення (sST2, галектин-3) може бути корисним для уточнення ризику несприятли-

вого перебігу СН **(клас рекомендації – IIb, категорія доказовості – B).**

**Обґрунтування.** Біомаркери фіброзу, запалення та пошкодження міокарда (розчинний рецептор ST2, галектин-3, високочутливого серцевого тропоніна) є предиктором госпіталізації та смерті у хворих з СН, а також підвищують прогностичну цінність НУП. Комбінація біомаркерів може виявитися більш інформативною, ніж використання окремих біомаркерів. Додаткове визначення sST2 до НУП може бути більш інформативним, ніж галектин-3 у хворих з ХСН на стаціонарному та/або амбулаторному етапах лікування.

**Джерела інформації** [52, 53, 61, 64].

## Висновки

Визначення плазмого вмісту НУП є рекомендованим для встановлення первинного діагнозу СН із середньою та збереженою ФВЛШ, визначення ризику маніфестації СН, зокрема діастолічної дисфункції ЛШ, а також з метою оцінки ризику несприятливого перебігу СН на стаціонарному та амбулаторному етапах лікування. НУП можуть бути визначені з метою удосконалення індивідуальної стратегії превенції СН. Серійне вимірювання НУП у поєднанні з sST2 може бути використано для верифікації клінічної ефективності лікування СН на амбулаторному етапі. Високочутливі тропоніни T/I можуть бути використані як додатковий до НУП фактор ризику несприятливого прогнозу у хворих із ГСН у день шпиталізації. Клінічні протоколи з використанням НУП, високочутливих тропонінів T/I та sST2 потребують більш детального вивчення й удосконалення.

## Список скорочень

ACC – Американська колегія кардіологів
AHA – Американська асоціація серця
ESC / ЄТК – Європейське товариство кардіологів
HFSA – Асоціація фахівців серцевої недостатності
NT-proМНУП – біологічно неактивний фрагмент proМНУП
proМНУП – попередник МНУП
sST2 – розчинна форма ІЛ-1
ST2L – мембрано-асоційована форма ІЛ-1
ВР – відносний ризик
ГКС – гострий коронарний синдром
ГСН – гостра серцева недостатність
ДІ – довірчий інтервал
ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту
ІЛ-1 – інтерлейкін
ІМ – інфаркт міокарда
ІХС – ішемічна хвороба серця
КВЗ – кардіоваскулярне захворювання
ЛШ – лівий шлуночок
МНУП – мозковий натрійуретичний пептид
МШП – матриксна метолопротеїназа
НУП – натрійуретичний пептид
ПНУП – передсердний натрійуретичний пептид
РАС – ренін-ангіотензивна система
САС – симпато-адреналова система
СН – серцева недостатність
С-тип НУП – ендотеліальний НУП
ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень
ХСН – хронічна серцева недостатність
цГМФ – циклічний гуоназинмонофосфат
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

## Список використаної літератури

1. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. Authors/Task Force Members. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016; 37: 2129–2200.

2. Wettersten N., Maisel A.S. Biomarkers for Heart Failure: An Update for Practitioners of Internal Medicine. Am J Med. 2016; 129(6):560-7.

3. Ledwidge M., Gallagher J., Conlon C., et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. JAMA. 2013; 310: 66-74.

4. Chow S.L., Maisel A.S., Anand I., et al. American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Basic Cardiovascular Sciences; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2017. Doi: 10.1161/CIR. 0000000000000490. [Epub ahead of print]

5. Yancy C.W., 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. Circulation. 2017; 136(6):e137–61.

6. Boulogne M., Sadoune M., Launay J.M., et al. Inflammation versus mechanical stretch biomarkers over time in acutely decompensated heart failure with reduced ejection fraction. Int J Cardiol. 2017; 226: 53-59.

7. Souza B.S.F., Silva D.N., Carvalho R.H., et al. Association of Cardiac Galectin-3 Expression, Myocarditis, and Fibrosis in Chronic Chagas Disease Cardiomyopathy. Am J Pathol. 2017; 187(5): 1134-1146

8. Berezin A.E. Up-to-date clinical approaches of biomarkers' use in heart failure. Biomed Res Ther. 2017, 4(6): 1341-1370.

9. Hunt P.J., Yandle T.G., Nicholls M.G., et al. The aminoterminal portion of Pro-Brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. Biochem Biophys Res Commun. 1995;214:1175–83.

10. Hunt P.J., Richards A.M., Nicholls M.G., et al. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. Clin Endocrinol. 1997;47:287–96.

11. Espiner E.A., Richards A.M. Atrial natriuretic peptide. An important factor in sodium and blood pressure regulation. Lancet. 1989;333:707–10.

12. 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;41:2010–7.

13. O'Donoghue M., Chen A., Baggish A.I., et al. The effects of ejection fraction on N-terminal ProBNP and BNP levels in patients with acute CHF: analysis from the ProBNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. J Card Fail. 2005;11(Suppl 5):S9–14.

14. Troughton R.W., Richards A.M. B-type natriuretic peptides and echocardiographic measures of cardiac structure and function. JACC Cardiovasc Imaging. 2009;2:216–25.

15. Iwanaga Y., Nishi I., Furuichi S., et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure comparison between systolic and diastolic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2006;47:742–8.

16. Kraigher-Krainer E., Shah A.M., Gupta D.K., et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2014;63:447–56.

17. Januzzi J.L., van Kimmenade R., Lainchbury J., et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. Eur Heart J. 2006;27:330–7.

18. Bayes-Genis A., Barallat J., Richards A.M. A test in context. Neprilysin: function, inhibition and biomarker. J Am Coll Cardiol. 2016;68:639–53.

19. Packer M., McMurray J.J., Desai A.S., et al. PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. Circulation. 2015;131: 54–61.

20. Costello-Boerrigter L.C., Boerrigter G., Redfield M.M., et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2006;47:345–53.

21. Zaphiriou A., Robb S., Murray-Thomas T., et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. Eur. J.Heart Fail. 2005; 7:537-41.

22. Son C.S., Kim Y.N., Kim H.S., et al. Decision-making model for early diagnosis of congestive heart failure using rough set and decision tree approaches. J Biomed Inform. 2012; 45:999-1008.

23. Kelder J.C., Cramer M.J., Van W.J., et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. Circulation. 2011; 124:2865-73.

24. Richards A.M., Doughty R., Nicholls M.G., et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. J Am Coll Cardiol. 2001; 37:1781-7.

25. Tang W.H., Girod J.P., Lee M.J., et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. Circulation. 2003; 108:2964-6.

26. Booth R.A., Hill S.A., Don-Wauchope A., et al. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review. Heart Fail Rev. 2014; 19:439-51.

27. Anwaruddin S., Lloyd-Jones D.M., Baggish A., et al. Renal function, congestive heart failure, and aminoterminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. J Am Coll Cardiol. 2006; 47:91-7.

28. Redfield M.M., Rodeheffer R.J., Jacobsen S.J., et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. J Am Coll Cardiol. 2002; 40:976-82.

29. Wang T.J., Larson M.G., Levy D., et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. Am J Cardiol. 2002; 90:254-8.

30. Chang A.Y., Abdullah S.M., Jain T., et al. Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study. J Am Coll Cardiol. 2007; 49:109-16.

31. Masson S., Latini R., Anand I.S., et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and aminoterminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) Data. Clin Chem. 2006;52:1528–38.

32. Anand I.S., Rector T.S., Cleland J.G., et al. Prognostic value of baseline plasma amino-terminal pro-brain Natriuretic peptide and its interactions with Irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the I-PRESERVE Trial. Circ Heart Fail. 2011;4:569–77.

33. Zile M.R., Claggert B.L., Prescott M.F., et al. Prognostic implications of changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic peptide in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2016;68:2425–36.

34. The Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment (GUIDE-IT) trial (ClinicalTrials.gov NCT01685840).

35. Allen L.A., Matlock D.D., Shetterly S.M., et al. Use of risk models to predict death in the next year among individual ambulatory patients with heart failure. JAMA Cardiol. 2017;2(4):435–41.

36. Savarese G., Trimarco B., Dellegrottaglie S., et al. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials. PLoS One. 2013;8:58287.

37. Troughton R.W., Frampton C.M., Brunner-La Rocca H.P., et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. Eur Heart J. 2014;35:1559–67.

38. Ledwidge M., Gallagher J., Conlon C., et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. JAMA. 2013; 310:66-74.

39. Huelsmann M., Neuhold S., Resl M., et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. J.Am. Coll. Cardiol. 2013; 62:1365-72.

40. Lala R.I., Lungeanu D., Darabantiu D., et al. Galectin-3 as a marker for clinical prognosis and cardiac remodeling in acute heart failure. Herz. 2017. Doi: 10.1007/s00059-017-4538-5. [Epub ahead of print]

41. Imran T.F., Shin H.J., Mathenge N., et al. Meta-Analysis of the Usefulness of Plasma Galectin-3 to Predict the Risk of Mortality in Patients With Heart Failure and in the General Population. Am J Cardiol. 2017; 119(1): 57-64.

42. Besler C., Lang D., Urban D., et al. Plasma and Cardiac Galectin-3 in Patients With Heart Failure Reflects Both Inflammation and Fibrosis: Implications for Its Use as a Biomarker. Circ Heart Fail. 2017; 10(3). Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003804

43. Srivatsan V., George M., Shanmugam E. Utility of galectin-3 as a prognostic biomarker in heart failure: where do we stand? Eur J Prev Cardiol. 2015; 22(9): 1096-110.

44. Boulogne M., Sadoune M., Launay J.M., et al. Inflammation versus mechanical stretch biomarkers over time in acutely decompensated heart failure with reduced ejection fraction. Int J Cardiol. 2017; 226: 53-59.

45. Billebeau G., Vodovar N., Sadoune M., et al. Effects of a cardiac rehabilitation programme on plasma cardiac biomarkers in patients with chronic heart failure. Eur J Prev Cardiol. 2017. Doi: 10.1177/2047487317705488. [Epub ahead of print]

46. Berezin A., Kremzer A., Samura T., et al. The utility of biomarker risk prediction score in patients with chronic heart failure. Eur Heart J. 2015; 36 (1), 509-47.

47. Karayannis G., Triposkiadis F., Skoularigis J., et al. The emerging role of Galectin-3 and ST2 in heart failure: practical considerations and pitfalls using novel biomarkers. Curr. Heart Fail. Rep. 2013; 10:441-9.

48. Ahmad T., Fiuzat 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 Fail. 2014; 2:260-8.

49. Bayes-Genis A., De A.M., Vila J., et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3. J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 63:158-66.

50. Gaggin H.K., Szymonifka J., Bhardwaj A., et al. 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; 2:65-72

51. Ahmad T., Fiuzat M., Pencina M.J., et al. Charting a roadmap for heart failure biomarker studies. JACC Heart Fail. 2014; 2:477-88.

52. Shah R.V., Chen-Tournoux A.A., Picard M.H., et al. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. Eur. J. Heart Fail. 2010; 12:826-32.

53. De Boer R.A., Lok D.J., Jaarsma T., et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. Ann. Med. 2011; 43:60-8.

54. 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; 99:323-8.

55. Tang W.H., Shrestha K., Shao Z., et al. Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival. Am J Cardiol. 2011; 108:385-90.

56. Krintus M., Kozinski M., Fabiszak T., et al. Establishing reference intervals for galectin-3 concentrations in serum requires careful consideration of its biological determinants. Clin Biochem. 2017 doi: 10.1016/j.clinbiochem. 2017.03.015. [Epub ahead of print]

57. Rehman S.U., Mueller T., Januzzi J.L.Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2008; 52:1458-65.

58. Meijers W.C., van der Velde A.R., Muller Kobold A.C., et al. Variability of biomarkers in patients with chronic heart failure and healthy controls. Eur J Heart Fail. 2017; 19(3): 357-365.

59. Miró Ò., González de la Presa B., Herrero-Puente P., et al. The GALA study: relationship between galectin-3 serum levels and short- and long-term outcomes of patients with acute heart failure. Biomarkers. 2017; 2: 1-9.

60. Wojciechowska C., Romuk E., Nowalany-Kozielska E., et al. Serum Galectin-3 and ST2 as predictors of unfavorable outcome in stable dilated cardiomyopathy patients. Hellenic J Cardiol. 2017. Doi: 10.1016/j.hjc. 2017.03.006. [Epub ahead of print]

61. Maisel A.S., Di Somma S. Do we need another heart failure biomarker: focus on soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2). Eur Heart J. 2016. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw462. [Epub ahead of print]

62. Januzzi J.L.Jr., Peacock W.F., Maisel A.S., et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-

Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 50:607-13

63. Tang W.H., Wu Y., Grodin J.L., et al. Prognostic Value of Baseline and Changes in Circulating Soluble ST2 Levels and the Effects of Nesiritide in Acute Decompensated Heart Failure. JACC Heart Fail. 2016; 4:68-77.

64. Januzzi J.L., Mebazaa A., Di S.S. ST2 and prognosis in acutely decompensated heart failure: the International ST2 Consensus Panel. Am J Cardiol. 2015; 115:26B-31B.

65. Mebazaa A., Di S.S., Maisel A.S., et al. ST2 and multimarker testing in acute decompensated heart failure. Am J Cardiol. 2015; 115:38B-43B.

66. Wong P.C., Guo J., Zhang A. The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides. Absence of clear clinical recommendations of biomarker-based HF therapy is the main cause of uncertainty regarding practical use of this approach. Adv Physiol Educ. 2017; 41(2): 179-185.

67. Целуйко В.И., Лозовая Т.А. Уровни галектина-3, мозгового натрийуретического пептида и состояние диастолической функции левого и правого желудочков у пациентов с инфарктом миокарда с зубцом Q задней стенки левого желудочка с вовлечением правого желудочка. – Серце і судини. 2013; 3: 65-71.

68. Целуйко В.И., Матвийчук Н.В., Киношенко К.Ю. Динамика изменения уровня галектина-3 у больных с хронической сердечной недостаточностью при шестимесячном наблюдении. Міжнароний медичний журнал. 2013; 2: 35-39

69. De Lemos J.A. Increasingly sensitive assays for cardiac troponins: a review. JAMA. 2013; 309:2262-9.

70. Anguita M. High-sensitivity troponins and prognosis of heart failure. Rev Clin Esp. 2017; 217(2):95-96.

71. Nagarajan V., Hernandez A.V., Tang W.H. Prognostic value of cardiac troponin in chronic stable heart failure: a systematic review. Heart. 2012; 98(24): 1778-86.

72. Dierkes J., Domröse U., Westphal S. et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. Circulation. 2000; 102: 1964–1969.

73. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / За ред. Л.Г.Воронкова. Укр. кардіол. журн., 2018; 3: 11-76.

74. Petyunina O.V., Kopytsya M.P., Rudyk Y.S., Isayeva G.S. Promising Role of Vascular Endothelial Growth Factor-A in Risk Stratification after PCI / In: Vascular access surgery: tip and trics. InTech, London, 2019. [doi: 10.5772/intechopen.82712].

75. Ilva T., Lassus J., Siirilä-Waris K., et al. Clinical significance of cardiac troponins I and T in acute heart failure. Eur. J. Heart Fail. 2008; 10(8): 772-779.

76. Mueller C. Risk stratification in acute decompensated heart failure: the role of cardiac troponin. Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. 2008; 5(11): 680-681.

ВСМ Україна

Elabscience®
www.elabscience.com

## ЛАБОРАТОРНІ ДІАГНОСТИЧНІ НАБОРИ ДЛЯ НАУКОВИХ РОБІТ БУДЬ-ЯКОГО РІВНЯ

**РЕКОМБІНАНТНІ ПРОТЕЇНИ - ПЕПТИДИ - АНТИТІЛА**
**ІФА - ІХЛА - БІОХІМІЧНІ НАБОРИ - ІГХ**

ТОВ «ВСМ» Україна.»
Ексклюзивний дистриб'ютор
Elabscience в Україні

www.bcmukraine.com.ua
e-mail: info@bcmukraine.com.ua
тел. (050) 887-44-50, (097) 887-44-50

# FREND™ System (КОРЕЯ)

## Компактна діагностична система для швидкого кількісного імуноаналізу

| |
|---|
| **Тиреоїд-2: ТТГ** [0.06-25.00 мМО/л, **вТ4** [0.40-6.00 нг/дл] |
| **Кардіо-3: Міоглобін** [5-500 нг/мл], **Тропонін І** [0,05-20 нг/мл], **СК-МВ** [1-80 нг/мл] |
| **Мозковий натрійуретичний пептид (BNP)** [30-2500 пг/мл] |
| **Тропонін І** [0,05-20 нг/мл] |
| **Прокальцитонін** (PCT) [0,07-32 нг/мл] |
| **Вітамін D** [10-110 нг/мл] |
| **Простат-специфічний антиген** (ПСА) [0,1-25 нг/мл] |
| **Тестостерон** [0,2-15 нг/мл] |
| **Тиреотропний гормон (ТТГ)** [0,06-25 мМО/л] |
| **Вільний тироксин (вТ4)** [0,4-6,0 нг/дл] |
| **Трийодтиронін (Т3)** [0,25-8,0 нг/мл] |

**FREND™ – це система від південнокорейського виробника NanoEnTek, що являє собою портативний, повністю автоматизований експрес-аналізатор, який виконує кількісний імуноаналіз для визначення одного або декількох аналітів. Система має внутрішній контроль якості, що виконується щоденно при ввімкненні приладу та триває всього 1,5 хвилини.**

ТОВ «ВСМ «УКРАЇНА.»
м. Івано-Франківськ, 76014, площа Європейська, 5, оф. 2
тел.: +38 (050) 887 44 50, +38 (097) 887 44 50
info@bcmukraine.com.ua