

**Н.А. Шибeko, Л.Г. Гелис, Т.В. Русак, В.В. Шумовец**

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,  
E-mail: matsuranat@mail.ru, l.gelis@yandex.ru, tanyarusack@yandex.ru, vshumaviec@gmail.com

## **БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ И КЛАПАННОЙ КОРРЕКЦИИ У ЛИЦ С ИБС И СОХРАННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА**

УДК 616.12-008.64-036.11:616.12-005.4]-089.86+616.126.3-089

**Ключевые слова:** острая сердечная недостаточность, коронарное шунтирование, цистатин С, натрийуретический пептид, галектин-3.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Шибeko Н.А., Гелис Л.Г., Русак Т.В., Шумовец В.В. Биохимические предикторы развития острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде после коронарного шунтирования и клапанной коррекции у лиц с ИБС и сохранной фракцией выброса. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2018, Т. 2, № 1, С. 237–243.

**Цель.** Определить прогностическую значимость кардиальных биомаркеров в развитии острой сердечной недостаточности у оперированных пациентов с ишемической болезнью сердца и сохранной фракцией выброса левого желудочка.

**Методы.** Обследовано 92 пациента с ИБС (с сохранной фракцией выброса) и предстоящим коронарным шунтированием (КШ). Их них 50 (54 %) пациентам было выполнено КШ и 42 (46 %) пациентам – КШ в сочетании с пластикой митрального и/или трикуспидального клапанов. Исходные обследования включали эхокардиографию с тканевым доплеровским картированием, коронароангиографию, МРТ – исследование сердца, а также определялись уровни цистатина С, мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP), галектина-3, стимулирующего фактора роста (sST2) и высокочувствительного тропонина (hs Tnl).

**Результаты.** При определении пороговых значений предикторов острой сердечной недостаточности мозговой натрийуретический пептид и sST2 проявили себя как независимые предикторы. При превышении предоперационного порогового уровня  $sST2 \geq 45$  нг/мл отношение шансов (ОШ) осложненного течения послеоперационного периода составляет 5,345 (95 % ДИ 3,6–9,78,  $p = 0,01$ ), для  $NT-pro-BNP \geq 500$  пг/мл – 6,578 (95 % ДИ 4,3–9,96,  $p = 0,02$ ).

**Заключение.** Кардиальные биомаркеры продемонстрировали высокую информативность в прогнозе острой сердечной недостаточности у оперированных пациентов с ИБС и сохранной фракцией выброса левого желудочка.

**N.A. Shibeko, L.G. Gelis, T.V. Rusak, V.V. Shumovets**

State Institution «Republican Scientific and Practical Center» Cardiology»  
Ministry of Health of the Republic of Belarus

## BIOCHEMICAL PREDICTORS OF ACUTE HEART FAILURE DEVELOPMENT IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD AFTER CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY AND VALVE REPAIR IN INDIVIDUALS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND PRESERVED EJECTION FRACTION

**Key words:** Acute heart failure. coronary artery bypass surgery, cystatin C, natriuretic peptide, galectin-3.

**FOR REFERENCES.** Shibeko N.A., Gelis L.G., Rusak T.V., Shumovets V.V. Biochimicheskie prediktory razvitiya ostroy serdechnoy nedostatochnosti v rannem posleoperazionnom periode posle koronarnogo shuntirovaniya i klapannoy korrekzii u liz s IBS i sohrannoy frakziey vybroza [Biochemical predictors of acute heart failure development in the early postoperative period after coronary artery bypass surgery and valve repair in individuals with ischemic heart disease and preserved ejection fraction]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2018, vol. 2, no. 1, pp. 237–243.

**Aim.** To determine the prognostic significance of cardiac biomarkers in the development of acute heart failure in operated patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular ejection fraction.

**Methods.** 92 patients with IHD (with preserved EF) and forthcoming coronary artery bypass surgery (CABS) were examined. Of them 50 patients (54 %) underwent CABG and 42 patients (46 %) – CABS combined with mitral and/or tricuspid valve repair. Initial examination consisted of echocardiography with tissue Doppler mapping, coronary angiography, MRI – cardiac examination, as well as identifying the levels of cystatin C, natriuretic peptide (NT-pro-BNP), galectin-3, stimulating sST-2 and high-sensitive troponin.

**Results.** While determining the threshold values of acute heart failure predictors, brain natriuretic peptide and sST 2 proved to be independent predictors. When the preoperative threshold level of sST2 is exceeded  $\geq 45$  ng/ml, the odds ratio (OR) of postoperative period complicated course is 5.345 (95 % CI 3.6–9.78,  $p = 0.01$ ), for the NT-pro-BNP  $\geq 500$  pg/ml – 6.578 (95 % CI 4.3–9.96,  $p = 0.02$ ).

**Conclusion.** Cardiac biomarkers have demonstrated a high level of informative value for acute heart failure prognosis in operated patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular ejection fraction.

### Введение

Развитие хирургической техники, методов анестезиологического пособия и защиты органов в условиях искусственного кровообращения позволило значительно улучшить результаты операций и снизить летальность до 1–2,5 % [1, 2]. Однако, несмотря на очевидные успехи, нерешенной остается проблема острой сердечной недостаточности (ОСН), осложняющей постперфузионный и ранний послеоперационный периоды, частота которой составляет 3,6–15,4 % [3]. Сердечная недостаточность является ведущей причиной (80 %) госпитальной летальности [4, 5]. При благоприятном исходе лечения это осложнение существенно удлиняет период интенсивной терапии и увеличивает экономические затраты [6].

Существенным фактором операционного риска является фракция выброса левого желудочка (ФВ

ЛЖ). Известно, что у пациентов с тяжелой систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ < 35 %) операционный риск намного выше, чем у лиц с сохранной сократительной способностью миокарда. Однако, у значительной части пациентов острые сердечно-сосудистые осложнения возникают при нормальной или пограничной (ФВ ЛЖ  $\geq 40$  %) фракции выброса. По данным многоцентрового исследования (ADHERE) у 50 % пациентов с сохранной фракцией выброса наблюдалась ОСН. В связи с этим необходим поиск других, более информативных чем фракция выброса левого желудочка, клинико-инструментальных предикторов развития периоперационной острой сердечной недостаточности. Ранее нами установлено, что клинико-инструментальными предикторами ОСН в раннем послеоперационном периоде у оперированных лиц с ИБС и сохранной фракцией выброса левого

желудочка являются индекс трансмуральности миокарда, показатель деформации миокарда и суммарное поражение коронарных артерий [7].

Наряду с клинико-инструментальными предикторами, не менее важными прогностическими критериями ранней ОЧН могут служить биохимические маркеры (мозговой натрийуретический пептид (NT-pro-BNP), стимулирующий фактор роста (sST2), цистатин С, галектин-3), которые в ряде исследований продемонстрировали высокую информативность в прогнозе сердечной недостаточности [8, 9, 10, 11, 12]. Учитывая, что повышенные уровни биомаркеров появляются в плазме крови намного раньше, чем выявляются клинико-инструментальные признаки дисфункции миокарда, то определение данных биохимических показателей практически незаменимо для прогноза ОЧН на ранних стадиях ее развития. Изучение вопросов прогностической ценности новых кардиальных биомаркеров на дооперационном этапе и в послеоперационном периоде у пациентов кардиохирургического профиля с проявлениями острой сердечной недостаточности практически в мире не проводились.

Комплексная оценка клинико-инструментальных и биохимических маркеров позволила бы выявить более информативные прогностические критерии раннего развития ОЧН у кардиохирургических пациентов, в том числе у лиц со средней ФВ ЛЖ ( $\geq 40\%$ ), что весьма важно для предотвращения жизнеопасных осложнений и повышения эффективности хирургического лечения лиц с ишемической болезнью сердца.

## Цель

Определить прогностическую значимость кардиальных биомаркеров в развитии острой сердечной недостаточности у оперированных пациентов с ишемической болезнью сердца и сохранной фракцией выброса левого желудочка.

## Материал и методы

В проспективное исследование включено 92 пациента с ИБС (с пограничной фракцией выброса) и предстоящим коронарным шунтированием (КШ). Из них 50 (54 %) пациентам было выполнено КШ и 42 (46 %) пациентам – КШ в сочетании с пластикой митрального клапана (МК) и/или трикуспидального клапана (ТК).

Всем пациентам выполнялись эхокардиографическое исследование с применением режима цветного тканевого доплеровского картирования, который помимо определения миокардиальных скоростей позволяет оценить процент деформации миокарда и скорость деформации миокарда, селективная коронароангиография, где оценивались характер и степень поражения коронарного русла, тип кровоснабжения сердца, выраженность коллатерального кровотока и суммарное поражение коронарного русла (СПАС), МРТ-исследование осуществлялось на высокопольном магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Aera с индукцией магнитного поля 1.5 Т, снабженном системой синхронизации сканирования с ЭКГ.

Количественное определение уровней цистатина С выполнялось в сыворотке крови с использованием биохимического анализатора «Olympus AU 400» (Япония), NT-pro-BNP и галектина-3 осуществлялось из плазмы крови на приборе miniVidas, Bio Merieux (Франция), для sST2 использовалась система Sunrise, для определения высокочувствительного тропонина (hs Tnl) применялась система Architect (США).

Статистический анализ полученных данных выполнялся с применением статистических пакетов MS EXCEL XP, STATSOFT STATISTICA for Windows 10.0, SPSS (версия 16.0). Для выявления силы и направления связей между исследуемыми переменными использовался корреляционный анализ с расчетом параметрического коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. С целью выявления предикторов развития ОЧН проводился однофакторный регрессионный анализ.

## Результаты

Все обследуемые лица были разделены на 2 группы в зависимости от наличия осложнений. В 1-ю группу вошли 6 (6,5 %) пациентов, у которых ранний послеоперационный период осложнился развитием ОЧН, 2-ю группу составили 86 человек (93,5 %) без данного осложнения. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Для определения влияния кардиальных биомаркеров на развитие ОЧН после кардиохирургических вмешательств у лиц с ИБС и сохранной фракцией выброса дооперационно были исследованы уровни hs Tnl, NT-pro-BNP, цистатина С, галектина-3, sST2, а также изучались уровни данных биомаркеров на 1 и 3 сутки после операции.

В таблице 2 представлены исходные данные об уровнях биомаркеров в зависимости от наличия острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде у лиц с ИБС и пограничной фракцией выброса.

Исходные уровни sST2 у лиц с развившейся ОЧН были достоверно выше ( $p = 0,001$ ). Уровни hs Tnl не были диагностически значимыми, однако исходно их значения были достоверно выше у пациентов с периоперационной ОЧН ( $p < 0,05$ ), что касается NT-pro-BNP, то исходный уровень был выше в 9 раз у пациентов с осложненным течением ( $p = 0,002$ ). Значения галектина-3 и цистатина С были выше в осложненной группе, хотя и не имели достоверной разницы.

Исходя из этого можно предположить, что повышенные уровни sST2, NT-pro-BNP и hs Tnl имеют определенное влияние на развитие неблагоприятных событий в раннем послеоперационном периоде.

Из таблицы 3 видно, что сильная корреляционная взаимосвязь наблюдается между наличием периоперационной сердечной недостаточности и уровнем sST2 ( $r = 0,88$ ;  $p = 0,0001$ ), уровнем NT-pro-BNP ( $r = 0,75$ ;  $p = 0,0002$ ), умеренная взаимосвязь с галектином-3 ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,05$ ), hs Tnl ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,005$ ).

Как видно из таблицы 4, уровень sST2 имеет сильную корреляционную взаимосвязь с уровнем

**Таблица 1 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов в зависимости от развития периоперационной острой сердечной недостаточности**

Показатель	Пациенты с ОСН	Пациенты без ОСН
Количество пациентов, n (%)	6 (6,5 %)	86 (93,5 %)
Средний возраст, лет	58,5 ± 8,3	57,2 ± 6,6
ФК стенокардии напряжения, n (%)	2,4 ± 0,4	2,3 ± 0,3
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	4 (66,7 %)	65 (76,7 %)
ФК NYHA	2,2 ± 0,4	2,1 ± 0,5
ФВ ЛЖ, %	44,5 ± 4,5	48,4 ± 3,4
Сахарный диабет, n (%)	2 (33%)	24 (28 %)
Артериальная гипертензия, n (%)	5 (83 %)	74 (86 %)
ХПН, n (%)	0	0

Примечание – достоверности различий ( $p < 0,05$ ) между группами по указанным признакам не выявлено.

**Таблица 2 – Уровни биомаркеров в зависимости от наличия острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде у лиц с ИБС и пограничной фракцией выброса**

Исходный показатель	Уровни биомаркеров у пациенты с ОСН	Уровни биомаркеров у пациенты без ОСН	p
sST2, нг/мл	48,68 ± 25,65	21,44 ± 7,61	0,001
hs Tnl, нг/мл	0,048 ± 0,05	0,00 ± 0,02	< 0,05
NT-pro-BNP, пг /мл	1100 ± 834,05	168 ± 125,5	0,002
Галектин 3, нг/мл	12,83 ± 0,61	8,35 ± 0,15	0,15
Цистатин С, мг/л	1,28 ± 0,32	0,87 ± 0,02	0,27

**Таблица 3 – Корреляционная матрица связи исходных биомаркеров и острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде у лиц с ИБС и пограничной фракцией выброса (представлены корреляционные коэффициенты и уровни их значимости)**

Биомаркер	ОСН	p
sST2	0,88	0,0001
hs Tnl	0,56	0,005
NT-pro-BNP	0,75	0,0002
Цистатин С	0,43	< 0,05
Галектин-3	0,55	< 0,05

КДИ ( $r = 0,72$ ;  $p = 0,02$ ) и деформацией миокарда ( $r = 0,89$ ;  $p = 0,005$ ), что возможно отражает дезадаптивное ремоделирование миокарда.

Согласно таблице 5, уровень NT-pro-BNP имеет сильную корреляционную взаимосвязь с фиброзом миокарда ( $r = 0,84$ ;  $p = 0,0001$ ), индексом локальной сократимости ( $r = 0,76$ ;  $p = 0,002$ ) и деформацией миокарда ( $r = 0,73$ ;  $p = 0,005$ ), умеренную – с КДИ ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,04$ ) и скоростью деформации миокарда ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ).

Согласно таблице 6, наличие сильной корреляционной связи выявлено между галектином-3 и количеством фиброза миокарда по данным МРТ ( $r = 0,88$ ;  $p = 0,0001$ ). Следует отметить, что галектин-3 хорошо коррелирует с эхокардиографическими показателями, отражающими диастолическую дисфункцию миокарда, что подтверждает наличие более выраженного фиброза у пациентов с осложненным послеоперационным периодом, несмотря на сохранную фракцию выброса миокарда.

**Таблица 4 – Взаимосвязь биомаркера sST2 с клинико-инструментальными показателями, влияющими на развитие острой сердечной недостаточности после коронарного шунтирования и клапанной коррекции у пациентов с ИБС и пограничной фракцией выброса**

Исходный показатель	Коэффициент корреляции Спирмена, Кендалла (r)	p
КДИ, мл/м <sup>2</sup>	0,72	0,02
КСИ, мл/м <sup>2</sup>	0,38	< 0,05
Фракция выброса ЛЖ, %	0,22	< 0,05
Фракция выброса ПЖ, %	0,16	< 0,05
Индекс локальной сократимости, баллы	0,48	< 0,05
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м <sup>2</sup>	0,43	< 0,05
Деформация миокарда, %	0,89	0,005
Скорость деформации миокарда, с <sup>-1</sup>	0,47	< 0,05
Фиброз миокарда, %	0,89	0,000000
E/A	0,42	< 0,05
E/e'	0,48	< 0,05
Скорость трикуспидальной регургитации, м/с	0,5	< 0,05

**Таблица 5 – Взаимосвязь биомаркера NT-pro-BNP с клинико-инструментальными показателями, влияющими на развитие острой сердечной недостаточности после коронарного шунтирования и клапанной коррекции у пациентов ИБС с пограничной фракцией выброса**

Исходный показатель	Коэффициент корреляции Спирмена, Кендалла (r)	p
КДИ, мл/м <sup>2</sup>	0,62	0,04
КСИ, мл/м <sup>2</sup>	0,36	< 0,05
Фракция выброса ЛЖ, %	0,27	< 0,05
Фракция выброса ПЖ, %	0,18	< 0,05
Индекс локальной сократимости, баллы	0,76	0,002
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м <sup>2</sup>	0,45	< 0,05
Деформация миокарда, %	0,73	0,005
Скорость деформации миокарда, с <sup>-1</sup>	0,56	< 0,05
Фиброз миокарда, %	0,84	0,0001
E/A	0,48	< 0,05
E/e'	0,37	< 0,05
Скорость трикуспидальной регургитации, м/с	0,45	0,001

При анализе взаимосвязи между цистатином С и эхокардиографическими и МРТ показателями, наблюдается такая же тенденция, как у галектина-3. Наличие сильной корреляционной связи выявлено между цистатином С и деформацией миокарда ( $r = 0,82$ ;  $p = 0,0005$ ), количеством фиброза миокарда по данным МРТ ( $r = 0,89$ ;  $p = 0,0001$ ), умеренной – с показателями диастолической дисфункции миокарда и индексом локальной сократимости миокарда ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,003$ ).

Однако при определении пороговых значений предикторов ОЧН, выявленных в ходе анализа дооперационных данных, используя кривые операционных характеристик с учетом требования баланса и максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели (таблица 7), только ST 2 и NT-pro-BNP проявили себя как независимые предикторы.

При проведении бинарной однофакторной логистической регрессии (goodness-of-fit Hosmer and

**Таблица 6 – Взаимосвязь биомаркера галектина-3 с гемодинамическими показателями, влияющими на развитие острой сердечной недостаточности после КШ и клапанной коррекции у пациентов ИБС с пограничной фракцией выброса**

Исходный показатель	Коэффициент корреляции Спирмена, Кендалла (r)	p
КДИ, мл/м <sup>2</sup>	0,22	< 0,05
КСИ, мл/м <sup>2</sup>	0,15	< 0,05
Фракция выброса ЛЖ, %	0,27	< 0,05
Фракция выброса ПЖ, %	0,19	< 0,05
ИЛС, баллы	0,36	< 0,05
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	0,45	0,0005
Деформация миокарда, %	0,65	0,005
Скорость деформации миокарда, с <sup>-1</sup>	0,47	< 0,05
Фиброз миокарда, %	0,88	0,0001
E/A	0,58	0,001
E/e'	0,62	0,001
Скорость трикуспидальной регургитации, м/с	0,65	0,002

**Таблица 7 – Пороговые значения предикторов развития острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде у лиц с ИБС и пограничной фракцией выброса**

Предиктор риска	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
Уровень sST2	≥ 45 нг/мл	81,8 %	93,8 %
NT-pro-BNP	≥ 500 пг/мл	79,5 %	89,6 %

Lemeshow Test – 0,602, Nagelkerke R2 – 0,35 и 91,2 % верно распознанных случаев) уровни sST2 и NT-pro-BNP являлись достоверными предикторами осложненного течения послеоперационного периода. Так, при превышении предоперационного порогового уровня sST2 ≥ 45 нг/мл отношение шансов (ОШ) осложненного течения послеоперационного периода составляет 5,345 (95 % ДИ 3,6–9,78, p = 0,01), для NT-pro-BNP ≥ 500 пг/мл – 6,578 (95 % ДИ 4,3–9,96, p = 0,02).

## Заключение

- Факторами риска развития периоперационной острой сердечной недостаточности у оперированных лиц с ИБС и пограничной фракцией выброса левого желудочка являются повышенные уровни сти-мулирующего фактора роста (sST2) (r = 0,88; p = 0,0001), мозгового натрийуретического гормона

(NT-pro-BNP) (r = 0,75; p = 0,0002), высокочувствительного тропонина (hs TnI) (r = 0,56; p = 0,005).

- Прогностическими биомаркерами развития периоперационной острой сердечной недостаточности у оперированных пациентов с ишемической болезнью сердца являются уровни sST2 ≥ 45 нг/мл и NT-pro-BNP ≥ 500 пг/мл, при которых ОШ развития осложненного течения послеоперационного периода составляет 5,345 (95 % ДИ 3,6–9,78, p = 0,01) и 6,578 (95 % ДИ 4,3–9,96, p = 0,02) соответственно.

- Для подтверждения информативности выявленных лабораторных предикторов периоперационной ОСН необходимы дальнейшие исследования в этом направлении и поиск новых биомаркеров острой сердечной недостаточности у оперированных лиц с ИБС и пограничной фракцией выброса левого желудочка.

## References

- [1] Bokeriya L.A., Gudkova R.G. Itogi nauchnyh issledovaniy po probleme serdechno-sosudistoj hirurgii v 2008 g. [Results of research on the problem of cardiovascular surgery in 2008. *Grudnaya i serdech.-sosud. chirurgiya*, 2009, no. 6, pp. 8–14. (in Russian).
- [2] Booth J., Clayton T., Pepper J., Nugara F., Flather M., Sigwart U., Stables R.H. Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus

percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SoS). *Circulation*, 2008, vol. 118, no. 4, pp. 381–388. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.739144.

- [3] Shah A., Mann D.L. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet*, 2011, no. 378, pp. 704–712. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60894-5.

- [4] Chen J., Normand S.L., Wang Y., Krumholz H.M. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA*, 2011, vol. 306, no. 15, pp. 1669-1678.
- [5] McMurray J.J. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J. Med.*, 2010, vol. 362, no. 3, pp. 228-238. doi: 10.1056/NEJMc0909392.
- [6] Dunlay S., Redfield M., Weston S., Therneau T., Long K., Shah N., Roger V. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J. Am Coll Cardiol*, 2009, vol. 54, no. 18, pp. 1695-1702. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.019.
- [7] Shibeko N.A., Gelis L.G., Rusak T.V., Semenova N.V., Kovsh E.V., Klyshevich N.A. Vliyanie kardial'nykh faktorov riska na razvitie perioperazionnoy ostroy serdechnoy nedostatochnosti pri koronarnom shuntirovanii u liz s IBS i pogrannichnoy frakziy vybroza [The effect of cardiac factors on the development of perioperative acute heart failure in patients with ischemic heart diseases and mid-range ejection fraction undergoing coronary bypass surgery]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2017, no. 5, pp. 945-953. (in Russian).
- [8] John J.V., McMurray (Chairperson), Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Bohm M., Dickstein K., Falk V., Filippatos G., Fonseca C. et. al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J.*, 2012, vol. 33, no. 14, pp. 1787-1847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104
- [9] Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr, Drazner M.H., Fonarow G.C., Geraci S.A., Horwich T., Januzzi J.L. et. al. 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. *J. Am Coll Cardiol*, 2013, vol. 62, no. 16, pp. e147-e239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019
- [10] 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, vol. 52, no. 18, pp. 1458-1465. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.042.
- [11] Kimmenade R., Januzzi J., Ellinor P., Sharma U., Bakker J., Low A., Martinez A., Crijns H., MacRae C., Menheere P., Pinto Y. Utility of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J. Am Coll Cardiol*, 2006, vol. 48, no. 6, pp. 1217-1224.
- [12] Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Drazner M.H., Fonarow G.C., Geraci S.A., Horwich T., Januzzi J.L. et. al. 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, vol. 128, no.16, pp. e240-327. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.

Поступила 11.03.2018