ОБЗОР ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИБС

Мусимхан М.К.², Беркинбаев С.Ф.², Шаназаров Н.А.¹, Карабаева Р.Ж.¹, Кисикова С.Д.¹

¹РГКП «Больница медицинского центра управления делами Президента РК», Астана, e-mail: nasrulla@inbox.ru;

²КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, e-mail: maral005@mail.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является актуальной социально-экономической проблемой как развивающихся, так и развитых стран. В более чем 60% случаев ХСН имеет ишемическую этиологию. Клиническое распределение пациентов с сердечной недостаточностью на группы, по уровню фракции выброса, для указания гемодинамических нарушений имеет существенное значение для подбора метода лечения. Проведен обзор литературы по возможностям дифференциальной диагностики и прогнозирования течения сердечной недостаточности с использованием лабораторных и инструментальных методов, направленных на выявление биомаркеров или функциональных и структурных изменений в миокарде. Представлены данные литературы по эффективности использования натрий-уретического пептида, sST2, галектин-3, тропонина и их комбинации в прогнозировании течения сердечной недостаточности. Описана роль методов визуализации (эхокардиографии, 3-мерной эхокардиографии, компьютерной томографии, сердечного магнитного резонанса, радионуклидной диагностики) в оценке тяжести течения и выборе лечебной тактики. Представлены современные рекомендации по выбору методов визуализации в зависимости от клинических условий. По результатам метаанализов, клинических исследований, систематического обзора показана роль мультипараметрических методов оценки в прогнозировании смертности и повторных госпитализаций больных с сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, ремоделирование, коронароангиография, эхокардиография, диагностика, прогнозирование, биомаркеры.

REVIEW OF DIAGNOSTIC METHODS FOR PREDICTING THE COURSE OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH CAD

Mussimkhan M.K.², Berkinbayev S.F.², Shanazarov N.A.¹, Karabayeva R.Z.¹, Kissikova S.D.¹

¹Medical centre hospital of President's affairs administration of the Republic of Kazakhstan, Astana, e-mail: nasrulla@inbox.ru;

²Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, e-mail: maral005@mail.ru

Chronic heart failure (CHF) is an actual social and economic problem for both developing and developed countries. In more than 60% of cases, HF has an ischemic etiology. The clinical distribution of patients with heart failure per group, by the level of the ejection fraction, for the indication of hemodynamic disorders is essential for the selection of the method of treatment. A literature review on the possibilities of differential diagnosis and predicting the course of heart failure using laboratory and instrumental methods aimed at identifying biomarkers or functional and structural changes in the myocardium has been reviewed. Presented literature data on the effectiveness of the use of natriuretic peptide, sST2, galectin-3, troponin and their combination in predicting the course of heart failure. The role of visualization methods (echocardiography, 3-dimensional echocardiography, computed tomography, cardiac magnetic resonance, nuclear diagnostics) is described in assessing the severity of the course and the choice of therapeutic tactics. Presented are modern recommendations on the choice of visualization methods depending on clinical conditions. Based on the results of meta-analyses, clinical studies, systematic review, the role of multiparametric estimation methods in predicting mortality and repeated hospitalization of patients with heart failure is shown.

Keywords: heart failure, remodeling, koronaroangiografiya, echocardiography, diagnosis, prognosis, biomarkers.

Данные результатов международных популяционных и клинических исследований по распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) отличаются между собой. Различия в полученных результатах, возможно, обусловлены различной методологией

исследований и отсутствием стандартизированной оценки признаков и симптомов ХСН. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, проведенного в РФ среди 19500 респондентов, распространенность ХСН составила 12,3% случаев [1]. В эпидемиологическом обследовании больных ХСН в реальной практике по обращаемости - ЭПОХА-О-ХСН, проведенном с 2003 по 2005 г. в Российской Федерации, показатель распространенности ХСН I–IV ФК составил 7%, или 7,9 млн человек [2]. Клинически определяемая ХСН II–IV ФК выявлена более чем у 5 млн человек, а терминальная сердечная недостаточность III–IV функционального класса была выявлена у 2,4 млн человек [1; 2]. По данным Фомина и других авторов, основными причинами развития ХСН в РФ являются АГ (88% случаев) и ИБС (от 59 до 66% случаев) [3–5].

Ведущей причиной роста заболеваемости сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца являются достижения в интервенционных методах лечения и лекарственной терапии острого инфаркта миокарда с увеличением общей выживаемости, с развитием левожелудочковой недостаточности (ЛЖНД) у части пациентов [6; 7]. В настоящее время количество внезапных сердечных смертей в результате сердечной недостаточности превышает общее количество смертей от всех форм онкологических заболеваний, и 5-летняя смертность после установления диагноза сердечная недостаточность составляет около 50% [8].

В настоящее время для указания типа сердечной недостаточности используется клиническое распределение пациентов с СН на группы по фракции выброса для указания типа гемодинамических нарушений, что имеет важное значение: недостаточность с уменьшенной фракцией выброса левого желудочка (СН_{уФВ}) <40% указывает на систолическую дисфункцию; сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СН_{сФВ}) ≥50% и сердечная недостаточность со средней фракцией выброса (СН_{срФВ}) 40–49% [9]. Классификация с использованием терминологии СН_{сФВ} / СН_{уФВ} полезна с точки зрения клинического удобства и доступности. В ней также рассматриваются аспекты этиологии, демографии, сопутствующих заболеваний и терапевтические результаты [10]. Пациенты с уменьшенной фракцией выброса благоприятно реагируют на стандартный режим фармакологического лечения и демонстрируют лучший прогноз. Напротив, пациенты с сохраненной фракцией выброса не реагируют на стандартные фармакологические методы лечения, за исключением нитратов, и поэтому имеют плохой прогноз, особенно во время декомпенсации заболевания [11; 12].

В группе больных со сниженной фракцией выброса наличие коронарного синдрома или стенокардии является показанием для проведения реваскуляризации миокарда. Во второй группе пациентов рекомендуют проведение консервативных методов лечения

сердечной недостаточности, если они имеют хороший прогноз.

Установление диагноза сердечной недостаточности у больных с сохраненной фракцией выброса у бессимптомных пациентов представляет наибольшую трудность, поскольку симптомы неспецифичны и могут быть вызваны несколькими альтернативными внесердечными состояниями, такими как хронические заболевания легких, анемия и хронические заболевания почек [13].

Для дифференциальной диагностики и прогнозирования течения сердечной недостаточности используются лабораторные и инструментальные методы, направленные на выявление специфических биомаркеров или функциональных и структурных изменений в миокарде.

Количество биомаркеров, изучаемых для применения в диагностике, мониторинге и прогнозировании течения сердечной недостаточности - обширно, однако в клинической практике представлены только некоторые из них.

Доказавшим свою клиническую эффективность является определение уровня натрий-уретического пептида В-типа (BNP) и N-терминального натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP). Преимуществом является использование теста в диагностике и оценке тяжести ХСН на ранних стадиях, оценке риска и прогноза с высокой точностью. Существующая доказательная база поддерживает использование биомаркеров натрийуретического пептида для оказания помощи в диагностике или исключении СН в качестве причины симптомов (одышка, увеличение веса) [14]. Натрий-уретический пептид (BNP) имеет чувствительность 70% и специфичность 99%, N-терминальный proBNP (NT-proBNP) чувствительность 99% и 85% специфичность для выявления СН [15].

Тест позволяет снизить количество ложных результатов при использовании других диагностических методов, следовательно, способствует повышению точности диагностики, прогноза и стратификации риска при патологии сердца. Однако натрийуретические пептиды имеют и ряд недостатков, в частности: высокая биологическая изменчивость и возрастная зависимость, влияние на концентрацию BNP или NT-proBNP сопутствующих заболеваний, например: сепсис, патология почек, ожирение.

Важную роль в биологии миокарда при сердечной недостаточности играют две изоформы биомаркера ST2: растворимая (sST2) и трансмембранный лиганд (ST2L) [16]. Ген ST2 высоко экспрессируется кардиомиоцитами и фибробластами при растяжении клеток [17]. В клинической практике у пациентов с хронической сердечной недостаточностью sST2 имеет сравнительно прогностическую ценность, при использовании с натрий-уретическими пептидами и одинаково полезную для прогноза у пациентов как с низкой, так и нормальной фракцией выброса [18]. В сопоставлении sST2 с галектином-3, sST2 имел лучшую

дискриминацию, калибровку и реклассификацию для прогноза при хронической сердечной недостаточности [19]. Методика серийного измерения sST2 при хронической сердечной недостаточности содержит существенную прогностическую информацию, демонстрируя превосходные прогностические характеристики по сравнению со всеми другими маркерами, включая тропонин, фактор роста-15 (GDF-15) и NT-proBNP [20; 21]. В рекомендациях по клинической практике Американского колледжа кардиологии / Американской ассоциации сердца (ACC / АНА) представлены рекомендации класса IIb для измерения sST2 при острой декомпенсированной сердечной недостаточности (уровень доказательности А) и хронической сердечной недостаточности (уровень доказательности В) с целью стратификации риска и прогнозирования сердечной недостаточности.

Галектин-3 (LGALS3) представляет собой лектин, концентрация которого в обычных условиях находится на низких уровнях; однако при травме или стрессе его количество существенно увеличивается, коррелируя с активностью клеточной адгезии, воспалением и фиброзом ткани [22].

В исследовании PRIDE было отмечено, что галектин-3 коррелирует с эхокардиографическими параметрами диастолической функции [23] и прогностическая ценность галектина-3 проявилась сильнее у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса по сравнению с теми, у кого фракция выброса снижена [24]. Соответственно, значительный интерес представляет потенциальная полезность определения уровня галектина-3 при сохраненной фракции выброса.

В нескольких анализах: Val-HeFT [25], мультинациональное исследование Rosuvastatin при сердечной недостаточности CORONA [26], СА-ресинхронизация сердца при сердечной недостаточности CARE-HF [27], контролируемое исследование HF-ACTION [28] и другие [29], сообщили об одномерном предсказательном значении галектина-3 в систолической сердечной недостаточности. В среднем у пациентов с высоким уровнем галектина-3 повышенный риск смертности и повторной госпитализации с сердечной недостаточностью был примерно в два-три раза выше, чем в группах с низким уровнем. Метаанализ, объединивший данные 8419 пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью, с последующим наблюдением в течение от 1 года до 8,7 года, показал, что увеличение на 1% циркулирующего галектина-3 было связано с 28%-ным увеличением риска смерти от всех причин и увеличением смертности от сердечно-сосудистой патологии на 59% в полностью скорректированных моделях, включая оценочную скорость клубочковой фильтрации и NT-proBNP [30]. Это свидетельствует о том, что увеличение уровня галектина-3 позволяет идентифицировать подгруппу пациентов с сердечной недостаточностью с изменяющимся риском.

Сердечный тропонин (сТр) является основным биомаркером для диагностики некроза миокарда при остром коронарном синдроме. Уровень тропонина также может быть повышен при других заболеваниях сердца, включая сердечную недостаточность, со значительным прогностическим значением [31]. Повышенный уровень сТр выявляется как при острой, так и при хронической сердечной недостаточности. При острой декомпенсированной сердечной недостаточности повышенный уровень сТр коррелировал с увеличением краткосрочной и долгосрочной смертности [32]. Эта корреляция была продемонстрирована с изоформами I и T сТр, а также при измерении тропонина с помощью обычных анализов. В мультимаркерных моделях уровень сТр являлся независимой предсказательной переменной, повышающей прогностический уровень при сердечной недостаточности [33]. Рекомендации по клинической практике США дали рекомендацию I класса для измерения тропонина при острой декомпенсированной сердечной недостаточности (уровень доказательности A) и рекомендацию класса IIb для пациентов с хронической сердечной недостаточностью (уровень доказательности B).

Таким образом, в дополнение к натрий-уретическому пептиду, ряд биомаркеров, в частности sST2, галектин-3, тропонин, показали важную прогностическую ценность у пациентов с сердечной недостаточностью, и использование комбинации биомаркеров в качестве прогностических является более информативным.

Современные методы визуализации сердца дают представление об изменении структуры и функции сердца, которые показывают связь между ремоделированием миокарда и клиническими проявлениями сердечной недостаточности.

Методы визуализации при сердечной недостаточности играют 3 специфические роли: определяют тип СН, оценивают тяжесть систолической и диастолической дисфункции, оценивают эффективность лечения [34; 35] и используются для определения изменений в миокарде, клапанном аппарате или перикарде, определения наличия вторичной легочной артериальной гипертензии, что позволяет ответить на следующие вопросы при подозрении на сердечную недостаточность:

1. Является ли структура левого желудочка нормальной?
2. Сохранена или уменьшена фракция выброса левого желудочка?
3. Нормальная ли релаксация желудочков?
4. Существуют ли другие структурные нарушения?

Кардиографическая визуализация играет ключевую роль в определении ремоделирования желудочков и выбора метода лечения для конкретных групп пациентов. Ремоделирование желудочков характеризуется изменениями объема левого желудочка (ЛЖ), фракции выброса, массы миокарда и коррелирует с патологическими изменениями, как

гипертрофия миоцитов, апоптозом, пролиферацией миофибробластов и интерстициальным фиброзом [36].

Основные виды сердечной визуализации, используемые для оценки процесса: эхокардиография, радионуклидная диагностика, компьютерная томография и сердечный магнитный резонанс (CMR) – хорошо стандартизованы.

Эхокардиография является основным методом визуализации, используемым в практике за счет более широкой доступности и экономической эффективности. Однако ЭхоКГ имеет ряд недостатков, в частности из-за вариабельности показателей и воспроизводимости оценки фракции выброса для определения систолической дисфункции. Одновременная оценка систолической функции ЛЖ, а также перфузии при нагрузке и в покое методом визуализации с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT) обеспечивает более широкий спектр информации, необходимой для принятия клинического решения, включая состояние функции ЛЖ, вероятность поражения коронарных артерий в качестве причины СН, наличие и степень жизнеспособности миокарда и ишемии [37]. Такое же значение имеет использование сердечного магнитного резонанса для оценки «позднего усиления сигнала при контрастировании с гадолинием», как маркера рубцовых изменений миокарда, связанных с ремоделированием сердца [38].

Мультипараметрическая оценка объема, массы и фракции выброса левого желудочка характеризует концентрическое и эксцентрическое ремоделирование левого желудочка и в ряде работ использовалась в качестве прогностического маркера сердечно-сосудистых событий: инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта или остановки сердца. Эти исследования показали положительную эффективность лекарственного воздействия на данные параметры, которые увеличивают выживаемость у пациентов с уменьшенной фракцией выброса ЛЖ. Хотя изменения объемов левого желудочка, массы и фракции выброса могут быть точно измерены, измерения сократительного потенциала миокарда позволяют более точно оценить модель ремоделирования и параметров деформации миокарда [39; 40].

Выявление основной причины СН важно, поскольку эффективность лечения напрямую связана с терапией основной причины СН. Ведущее значение у пациентов с уменьшенной фракцией выброса ЛЖ приобретает определение пациентов с СН, обусловленной патологией коронарных артерий (которые имеют потенциально обратимую дисфункцию ЛЖ) [41; 42].

Непосредственная визуализация коронарных артерий коронароангиографией, или КТ-ангиографией, позволяет провести дифференцировку между ишемической и неишемической сердечной недостаточностью. Неинвазивные методы визуализации, такие как

эхокардиография, ОФЭКТ/ПЭТ-исследование и сердечный магнитный резонанс, предоставляют информацию о последствиях патологии коронарных артерий (ишемия, снижение перфузии, нарушение сократимости) или картину фиброза/рубца миокарда, что позволяет определить правильную причину и диагностировать сердечную недостаточность. Сердечный магнитный резонанс с высоким разрешением чаще используется для выявления фиброза [43-45].

Причиной систолической дисфункции ЛЖ при ишемической сердечной недостаточности могут являться: трансмуральный и не трансмуральный рубец, повторные ишемии миокарда, «оглушенный» и ремоделированный миокард. Ответы на дисфункцию ЛЖ и интерстициальный фиброз приводят к прогрессирующему ухудшению функции ЛЖ. Таким образом, выявление болезней коронарных артерий у пациентов с СН имеет значение для прогнозирования и выбора метода вторичной профилактики, поскольку рецидивирующие инфаркты миокарда являются основными причинами смерти.

Существующие методы визуализации сердца у пациентов с сердечной недостаточностью имеют свои преимущества и недостатки. Эхокардиография является методом выбора ввиду ее доступности, низкой стоимости и предоставляемой информации. Она обеспечивает основной объем информации, необходимой для назначения терапии, и динамического контроля за пациентами с СН. Развитие 3D- и 4D-эхокардиографии с оценкой деформации и параметров ремоделирования предоставляет дополнительные данные для прогнозирования и выбора лечения. Другие не инвазивные методы визуализации сердца обеспечивают дополнительную этиологическую, прогностическую и терапевтическую информацию, помогая при принятии решений в выборе лечения, особенно в подгруппах пациентов с ишемической болезнью сердца. Основные показания к применению методов визуализации у пациентов с сердечной недостаточностью представлены в таблице.

Основные показания к применению методов визуализации у пациентов с сердечной недостаточностью [46]

	ЭхоКГ	3D- ЭхоКГ	Оценка деформации миокарда	СМР	РД	КТ
Объем ЛЖ/ПЖ	Ст.	ДИ		ДИ (ЗС)		ДИ
СФЛЖ	Ст.	ДИ	ДИ	ДИ (ЗС)		
ДФЛЖ	Ст. (ЗС)		ДИ	ДИ		
ФПЖ	Ст.	ДИ	ДИ	ДИ (ЗС)		
Ишемия	Ст.		ДИ	ДИ (ЗС)	ДИ (ЗС)	
Жизнеспособность	Ст.		ДИ	ДИ (ЗС)	ДИ (ЗС)	
Кардиомиопатия и другие причины СН	Ст.		ДИ	ДИ (ЗС)		ДИ

Оценка риска (аритмия)						
Показания к лечению (ресинхронизирующая терапия)						
Последующее наблюдение	Ст.					

Пояснения к таблице:

- наилучшая оценка параметра;

- метод может предоставить дополнительную информацию для этого параметра;

- нет или мало данных по использованию для оценки параметра

ЭхоКГ – двухмерная эхокардиография; 3D ЭхоКГ – трехмерная эхокардиография; СМР – мерцательный магнитный резонанс; РД – радионуклидная диагностика; КТ – компьютерная томография; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; СФЛЖ – систолическая функция левого желудочка; ДФЛЖ – диастолическая функция левого желудочка; ФПЖ – функция правого желудочка; Ст - стандарт диагностики в клинической практике; ДИ – предоставляет дополнительную информацию к данным полученным с помощью 2D-эхокардиографии; ЗС – золотой стандарт.

Рядом авторов проведен анализ в больших группах пациентов с попыткой систематизировать и обосновать многофакторные модели прогнозирования риска течения сердечной недостаточности.

Из метаанализа MAGGIC, включившего данные по 39 372 пациентам с СН как с уменьшенной, так и сохраненной фракцией выброса левого желудочка из 30 когортных исследований, была разработана модель из 13 значимых независимых предикторов смертности в следующей прогностической значимости: возраст, фракция выброса, класс NYHA, уровень креатинина сыворотки, наличие диабета, отсутствие в перечне получаемых препаратов бета-блокаторов, низкое систолическое АД, меньшая масса тела, время с момента постановки диагноза, курение, наличие хронической обструктивной болезни легких, мужской пол и отсутствие в перечне получаемых препаратов АПФ или блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Простой в использовании целочисленный показатель риска показал значительный градиент риска, при этом смертность в 3 года составила 10 и 70% в нижнем квинтиле и верхнем дециле риска соответственно [47].

Lipón и авт. провели анализ данных 864 амбулаторных больных (72% мужчин) со средним возрастом $68,2 \pm 12$ лет, из них 27% III-IV функционального класса по классификации NYHA, со сниженной фракцией выброса в 36% случаев, сердечной недостаточностью ишемической этиологии 52,2% и медианой наблюдения 3,4 года. Изучены клинические и лабораторные данные с биомаркерами, отражающими различные патофизиологические пути развития СН. Авторами выявлены значимые переменные, такие как возраст, пол, функциональный класс NYHA, фракция выброса левого желудочка, скорость клубочковой фильтрации, уровень натрия, гемоглобина, дневная доза петлевых

диуретиков, прием бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина-2, статинов и уровень высокочувствительного сердечного тропонина, ST2 и NTproBNP, позволяющие индивидуально предсказать смерть в течение 1, 2 и 3 лет [48].

В систематическом обзоре, включавшем в себя 64 основные модели и 50 модификаций из 48 исследований, показавших свою эффективность – 43 модели прогнозировали смертность, 10 моделей вероятность госпитализации и 11 моделей смертность и вероятность госпитализации. Дискриминационная способность моделей предсказания смертности оказалась выше, чем для предсказания смертности и госпитализации или предсказания только госпитализации ($p = 0,0003$). Наиболее значимыми предикторами смертности являлись: возраст, почечная функция, уровень артериального давления, уровень натрия в крови, фракция выброса левого желудочка и пол пациента [49].

Мультипараметрический анализ клинических и данных диагностических исследований позволяет прогнозировать смертность у пациентов с сердечной недостаточностью с высокой предсказательной способностью.

Список литературы

1. Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН // Сердечная недостаточность. - 2006. - № 7 (1). - С. 112-115.
2. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) // Сердечная недостаточность. - 2004. - № 5 (1). - С. 4-7.
3. Фомин И.В. Артериальная гипертензия в Российской Федерации – последние 10 лет. Что дальше? // Сердце. - 2007. - № 6 (3). - С. 1-6.
4. Мигутина С.Б. Хроническая сердечная недостаточность: возможности профилактики и лечения // Медицинский совет. - 2013. - № 1. - С. 56–63.
5. 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 // Eur. J. Heart Fail. 2012; 14 (8): 803–869.
6. Gustafsson F., Rogers J.G. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes // Eur. J. Heart Fail. 2017; May; 19 (5): 595-602.

7. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2013; 34 (38): 2949–3003.
8. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Heart disease and stroke statistics - 2010 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* 2010; 121: e46–e215.
9. Piotr Ponikowski, Adriaan A. Voors, Stefan D. Anker et al. 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 // *European Heart Journal.* 2016; 14 July; 37 (27): 2129–2200.
10. Butler J., Fonarow G., Zile M. et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions // *JACC Heart Fail.* 2014; 2: 97–112.
11. Ohtani T., Mohammed S.F., Yamamoto K. Diastolic stiffness as assessed by diastolic wall strain is associated with adverse remodeling and poor outcomes in heart failure with preserved ejection fraction // *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1742–1749.
12. Glean A.A., Ferguson S.K., Holdsworth C.T. et al. Effects of nitrite infusion on skeletal muscle vascular control during exercise in rats with chronic heart failure // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015; 309: H1354–H1360.
13. Anjan V.Y., Loftus T.M., Burke M.A. et al. Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic Peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction // *Am J Cardiol.* 2012; 110: 870–876.
14. Clyde W. Yancy 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 // *JACC.* 2017; 70 (6): 776-803.
15. Dassanayaka S., Jones S.P. Recent Developments in Heart Failure // *Circ.Res.* 2015; Sep. 11; 117 (7): e58-63.
16. Demyanets S., Kaun C., Pentz R. et al. Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2013; 60: 16–26.
17. Ky B., French B., McCloskey K. et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure // *Circ. Heart Fail.* 2011; 4: 180–187.
18. Gaggin H.K., Motiwala S., Bhardwaj A. et al. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and beta-blocker therapy in chronic heart failure // *Circ. Heart Fail.* 2013; 6: 1206–1213.

19. Anand I., Rector T., Kuskowski M. et al. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial // *Circ. Heart Fail.* 2014; 7: 418–426.
20. Maisel A., Xue Y., van Veldhuisen D. et al. Effect of spironolactone on 30-day death and heart failure rehospitalization (from the COACH Study) // *Am. J. Cardiol.* 2014; 114: 737–742.
21. Januzzi J.L., Horne B.D., Moore S.A. et al. Interleukin receptor family member ST2 concentrations in patients following heart transplantation // *Biomarkers.* 2013; 18: 250–256.
22. 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: 60–68.
23. Carrasco-Sanchez F.J., Aramburu-Bodas O., Salamanca-Bautista P. et al. Predictive value of serum galectin-3 levels in patients with acute heart failure with preserved ejection fraction // *Int. J. Cardiol.* 2013; 169: 177–182.
24. de Boer R.A., Edelmann F., Cohen-Solal A. et al. Galectin-3 in heart failure with preserved ejection fraction // *Eur. J. Heart Fail.* 2013; 15: 1095–1101.
25. Anand I.S., Rector T.S., Kuskowski M. et al. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT // *Eur. J. Heart Fail.* 2013; 15: 511–518.
26. Gullestad L., Ueland T., Kjekshus J. et al. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) // *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2290–2296.
27. Lopez-Andres N., Rossignol P., Iraqi W. et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial // *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14: 74–81.
28. Felker G., Fiuzat M., Shaw L. et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study // *Circ. Heart Fail.* 2012; 5: 72–78.
29. Chen A., Hou W., Zhang Y. et al. Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: a meta-analysis // *Int. J. Cardiol.* 2014; 182C: 168–170.
30. Motiwala S., Szymonifka J., Belcher A. et al. Serial measurement of galectin-3 in patients with chronic heart failure: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study // *Eur. J. Heart Fail.* 2013; 15: 1157–1163.
31. Maisel A. Biomonitoring and biomarker-guided therapy: the next step in heart failure and biomarker research // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 1890–1892.
32. Xue Y., Clopton P., Peacock W.F., Maisel A.S. Serial changes in high-sensitive troponin I predict outcome in patients with decompensated heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* 2011; 13: 37–42.
33. Nicholas Wettersten, Alan Maisel. Role Of Cardiac Troponin Levels In Acute Heart Failure

// Cardiac Failure Review. 2015; 1 (2): 102–6.

34. Butler J., Fonarow G.C., Zile M.R. et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions // J. Am. Coll. Cardiol. HF. 2014; 2: 97–112.
35. Senni M., Paulus W.J., Gavazzi A. et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes // Eur. Heart J. 2014; 35: 2797–2815.
36. Motiwala S.R., Gaggin H.K. Biomarkers to predict reverse remodeling and myocardial recovery in heart failure // Curr Heart Fail Rep. 2016; 13: 207–18.; Shirani J., Singh A., Agrawal S., Dilsizian V. Cardiac molecular imaging to track left ventricular remodeling in heart failure // J. Nucl. Cardiol. 2017; 24: 574–590.
37. Shirani J., Singh A., Agrawal S., Dilsizian V. Cardiac molecular imaging to track left ventricular remodeling in heart failure // J. Nucl. Cardiol. 2017; 24: 574–590.
38. Motiwala S.R., Gaggin H.K. Biomarkers to predict reverse remodeling and myocardial recovery in heart failure // Curr. Heart Fail Rep. 2016; 13: 207–218.
39. Claus P., Omar A.M., Pedrizzetti G. et al. Tissue tracking technology for assessing cardiac mechanics: principles, normal values, and clinical applications // J. Am. Coll. Cardiol. Img. 2015; 8: 1444–1460.
40. Modesto K., Sengupta P. Myocardial mechanics in cardiomyopathies // Prog. Cardiovasc Dis. 2014; 57: 111–124.
41. Gheorghiade M., Sopko G., De Luca L. et al. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure // Circulation. 2006; 114: 1202–1213.
42. Gewirtz H., Dilsizian V. Myocardial viability: survival mechanisms and molecular imaging targets in acute and chronic ischemia // Circ. Res. 2017; 120: 1197–1212.
43. McCrohon J.A., Moon J.C., Prasad S.K. et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance // Circulation. 2003; 108: 54–59.
44. Kuruvilla S., Adenaw N., Katwal A.B. et al. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis // Circ. Cardiovasc Imaging. 2014; 7: 250–258.
45. Cheong B.Y., Muthupillai R., Wilson J.M. et al. Prognostic significance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging: survival of 857 patients with and without left ventricular dysfunction // Circulation. 2009; 120: 2069–2076.
46. Josep L. Melero-Ferrer et al. Novel Imaging Techniques for Heart Failure // Card. Fail. Rev. 2016; May; 2 (1): 27–34.

47. Pocock S.J., Ariti C.A., McMurray J.J. et al. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies // Eur. Heart J. 2013; May; 34 (19): 1404-1413.
48. Josep Lupón, Marta de Antonio, Joan Vila et al. Development of a Novel Heart Failure Risk Tool: The Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator (BCN Bio-HF Calculator) // PLoS One. 2014; 9 (1): e85466.
49. Rahimi K., Bennett D., Conrad N. et al. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis // JACC Heart Fail. 2014; Oct; 2 (5): 440-446.