

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Ройтман А.П.¹, Седова Н.А.^{1,2}, Годков М.А.^{1,3}

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ», 125993, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», 107564, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», 129010, Москва, Россия

Наличие метаболического синдрома (МС), значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к хронической сердечной недостаточности (ХСН). У 37 пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) без метаболического синдрома (МС) (1 группа) и у 37 пациентов, страдающих ХСН с МС (2 группа), были изучены значения маркеров NT-proBNP, ST-2 и СРБ (С-реактивный белок) и их взаимные корреляции. Целью исследования было определение особенностей их изменений у пациентов с течением ХСН, осложненной МС. Было проведено ранжирование пациентов, путем присвоения ранга значениям концентраций NTproBNP, ST2 и СРБ. Средний уровень ST2 составил 51±24 нг/мл в 1 группе и 62±27 нг/мл у больных во 2-й группе. Средние показатели СРБ в 1 группе составили 23,1±5,3 мг/л, во 2 группе – 33,0±4,4 мг/л (p<0,05). Уровень NTproBNP составил 2413±1586 пг/мл и 2721±1635 пг/мл в 1 и 2 группах соответственно. Были продемонстрированы корреляционные связи между значениями NTproBNP и ST2, NTproBNP и СРБ. В группе ХСН с МС по сравнению с группой ХСН без МС имелось существенно больше больных с наиболее выраженными патологическими уровнями маркеров повреждения: количество больных суммарным рангом 6-9 в группе больных ХСН с МС было 59%, в группе ХСН без МС 38% (p<0,05). Из 18 умерших пациентов 17 входили в число с суммарным рангом от 6 до 9, только 1 больной, умерший после госпитализации, имел суммарный ранг 5. В то же время среди 22 больных, у которых в исходе госпитализации достигнуто улучшение ХСН, 18 пациентов имели суммарный ранг от 0 до 5, у 4 больных этой категории клинические проявления ХСН остались практически без изменений. Результаты ранжирования уровня исследованных лабораторных маркеров позволяют предположить возможность их использования как предиктора различных исходов ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; метаболический синдром; NT-proBNP; С-реактивный белок; ST2.

Для цитирования: Ройтман А.П., Седова Н.А., Годков М.А. Лабораторные показатели патологических изменений у больных хронической сердечной недостаточностью с метаболическим синдромом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (2): 75-79. DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-2-75-79>

Roytman A.P.¹, Sedova N.A.^{1,2}, Godkov M.A.^{1,3}

LABORATORY INDICATORS OF PATHOLOGICAL CHANGES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH METABOLIC SYNDROME

¹FGBOU DPO «Russian medical Academy of continuing professional education of the Ministry of health of the Russian Federation», 125993, Moscow, Russia;

²GBUZ «Consultative and diagnostic center No. 2 of the Moscow city health Department», 107564 Moscow, Russia;

³GBUZ «N. V. Sklifosovsky research Institute of emergency medicine of the Moscow city health Department», 129010, Moscow, Russia

The presence of metabolic syndrome (MS) significantly increases the risk of developing cardiovascular diseases that lead to chronic heart failure (CHF). The values of NT-proBNP, ST-2, and CRP markers and their mutual correlations were studied in 37 patients with chronic heart failure (CHF) without metabolic syndrome (MS) (group 1) and 37 patients with CHF with MS (group 2). The aim of the study was to determine the features of their changes in patients with CHF complicated by MS, and to rank patients by assigning a rank value to the values of NTproBNP, ST2, and CRP concentrations. The average ST2 level was 51±24 ng/ml in group 1 and 62±27 ng/ml in group 2. The average values of CRP in group 1 were 23.1±5.3 mg/l, in group 2-33.0±4.4 mg/l (p<0.05). The NTproBNP level was 2413±1586 PG/ml and 2721±1635 PG/ml in groups 1 and 2, respectively. Correlations between the values of NTproBNP and ST2, NTproBNP and CRP were demonstrated. In the group of CHF with MS, compared with the group of CHF, there were significantly more patients with the most pronounced pathological levels of damage markers: the number of patients with a General rank of 6-9 in the group of CHF with MS was 59%, in the group of CHF without MS-38% (p<0.05). Of the 18 patients who died, 17 were among those who had an overall rank of 6 to 9, only 1 patient who died after hospitalization had an overall rank of 5. At the same time, among 22 patients who had improved CHF in the outcome of hospitalization, 18 patients had a total rank from 0 to 5, and in 4 patients of this category, the clinical manifestations of CHF remained virtually unchanged. The results of ranking the level of the studied laboratory markers indicate that they can be used as a predictor of various outcomes of CHF.

Key word: chronic heart failure; metabolic syndrome; NT-proBNP; CRP-C-Reactive Protein; ST2.

For citation: Roytman A.P., Sedova N.A., Godkov M.A. Laboratory indicators of pathological changes in patients with chronic heart failure with metabolic syndrome. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (2): 75-79 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-2-75-79>

Information about authors:

Roytman A.P., <http://orcid.org/0000-0003-2592-6857>;

Sedova N.A., <http://orcid.org/0000-0002-4990-7733>;

Godkov M.A., <http://orcid.org/0000-0001-9612-6705>.

For correspondence: *Roytman Aleksandr Pol'evich*, doctor of medical Sciences, Professor of the Department of clinical laboratory diagnostics; e-mail: a-roitman@mail.ru

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Received 15.12.2020
Accepted 30.12.2020

Введение. Среди разных форм сердечно-сосудистой патологии хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является основной причиной летальности, превышая даже летальность после острого инфаркта миокарда. Это связано с увеличением возраста населения и накоплением сопутствующих заболеваний, что способствует увеличению относительного значения и абсолютных цифр развития сердечной недостаточности [1]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это многокомпонентный синдром, который развивается как исход ряда сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Он включает структурную перестройку и дилатацию сердца, уменьшение растяжимости миоцитов, гемодинамические сдвиги, повышающие нагрузку на левый желудочек (ЛЖ), сосудистое воспаление и ремоделирование, нейрогуморальную активацию.

С возрастом и изменением социальных факторов у населения наблюдается нарастание частоты метаболического синдрома (МС). Существует единое мнение о том, что метаболический синдром широко распространен в современной популяции и его наличие существенно повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь, хронической сердечной недостаточности [2-3]. В связи с многофакторностью патогенеза ХСН были проведены многосторонние исследования, ставившие целью создание эффективного инструмента для скрининга бессимптомной дисфункции левого желудочка (ЛЖ), мониторинга адекватности терапии и прогнозирования течения заболевания [4]. Одним из наиболее эффективных подходов для решения поставленных задач явились лабораторные биомаркеры, в первую очередь это относится к натрийуретическим пептидам (NP), наиболее чувствительным из которых является N-терминальный фрагмент натрийуретического гормона (NT-proBNP) [5-6]. Компоненты метаболического синдрома и сопутствующие патологические процессы могут существенно менять «сердечно-почечную ось» взаимодействия, тем самым влияя на диагностическую специфичность и чувствительность NT-proBNP [7-8]. Дополнительными факторами, усугубляющими развитие ХСН могут выступать воспаление и повреждение сердца. Лабораторным тестом отражающим активность воспаления, в частности сосудистой стенки является высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), маркером патологических изменений в сердце при хронических заболеваниях и острых повреждениях является белок ST-2- стимулирующий фактор роста, член семейства рецепторов интерлейкина-1 [9]. Лигандом ST-2 является цитокин интерлейкин-33 (IL-33). Сывороточный

ST-2 блокирует кардиопротективный эффект IL-33. Повышенная концентрация циркулирующего в крови ST-2 указывает на высокий риск развития неблагоприятных исходов для больных с хронической сердечной недостаточностью [10].

Цель исследования: определение особенностей изменений биомаркеров воспаления и повреждения миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. В исследование включено 74 пациента (36 мужчин, возраст 68 ± 14 лет и 38 женщины, возраст 79 ± 8 лет) с ХСН II-III функциональных классов, из них у 37 пациентов имелись компоненты МС. Для постановки диагноза ХСН и метаболического синдрома использовались рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Функциональные классы сердечной недостаточности определяли согласно критериям Нью-Йоркской классификации NYHA. В каждом случае для постановки диагноза метаболический синдром необходимым условием было центральное ожирение. Сахарным диабетом 2 типа страдали 24 человека, гипертонической болезнью – 68 пациентов, в том числе ГБ I стадии – 1 больной, II стадии – 38, III стадии – 29 больных. Все больные при поступлении имели одышку, в том числе 14 – одышку в покое. В клинике они получали стандартную терапию ХСН, включавшую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, калийсберегающие диуретики. Из-за использования в период пребывания в клинике разных схем лечения анализировали уровни лабораторных маркеров при поступлении.

Исследования индивидуальных белков и гормонов проводили после однократного размораживания сыворотки венозной крови, хранившейся при -20°C не более 6 месяцев. Концентрацию NT-proBNP определяли с использованием гетерогенного иммунохимического анализа Elecsys 2010 rack/disk (Roche, Швейцария). Уровень СРБ сыворотки крови определяли фотометрическим турбидиметрическим методом, с применением наборов жидких реагентов фирмы «DiaSys». Количественное определение растворимой формы (sST-2) определяли методом иммуноферментного анализа набором компании Critical Diagnostics (США).

Результаты обсчитывались с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics version 23 и Microsoft Excel 2010. Для сравнения независимых выборок использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Количественные показатели представлены в виде $M \pm m$ (среднее значение \pm стандартная ошибка среднего).

Результаты. Клиническая характеристика больных ХСН без МС (1 группа) и больных ХСН с МС (2 группа). ХСН протекала тяжелее у больных с МС: ХСН 2-го функционального класса (ФК) диагностирована у 9 больных без МС и у 4 больных с МС; ХСН 3-го ФК была у 28 больных без МС и у 33 больных с МС. Одышка в покое и при минимальной физической нагрузке была у 6 больных ХСН без МС и у 8 больных с МС, диффузный цианоз у 4 и 7 больных соответственно. В исходе госпитализации достигнуто улучшение ХСН у 13 больных без МС и 9 больных с МС, без изменений ХСН осталась соответственно у 21 и 24 пациентов, летальный исход у 3 и 4 соответственно. Через 6 месяцев наблюдения у 15 больных без МС и 16 с МС отмечалось клиническое ухудшение с нарастанием функционального класса ХСН. В течение 6 месяцев после госпитального периода умерло 5 пациентов без МС и 6 с МС.

Уровень NTproBNP в группе ХСН без МС у 35 из 37 больных превышал референсные значения, которые для лиц анализируемого возраста составляют до 450 пг/мл; в группе ХСН с МС у всех больных он был выше референсных значений. В группе больных ХСН без МС уровень NTproBNP составил 2413 ± 1586 пг/мл, превышение 2000 пг/мл обнаружено у 19 пациентов. В группе больных ХСН с МС уровень NTproBNP был 2721 ± 1635 пг/мл, у 24 больных уровень маркера превысил 2000 пг/мл (рис. 1).

Таким образом, основной лабораторный маркер сердечной недостаточности был существенно повышен среди исследуемых больных, однако из-за значительных колебаний достоверных различий между группами не выявлено.

Для учета возможного влияния сочетанной патологии на течение ХСН проанализировали клинические показатели и исходы ХСН у больных без МС и с МС в зависимости от уровня маркеров воспаления (всСРБ) и патологических изменений в сердце при хронических заболеваниях (ST-2).

Уровень СРБ превышал референсные значения, характерные для здоровых людей ($\leq 5,0$ мг/л), у 23 из 37 больных ХСН без МС (62%, 1 группа) и у 33 из 37 больных с МС (89 %, 2 группа). Средние показатели в 1-й группе составили $23,1 \pm 5,3$ мг/л, во 2 группе $-33,0 \pm 4,4$ мг/л ($p < 0,05$). При этом у 13 из 37 больных ХСН и МС уровень белка превышал референтные значения в 10 и более раз. У больных со II ФК сердечной недостаточности средний уровень СРБ составил $24,4 \pm 6,3$ мг/л, у больных с III ФК — $29,3 \pm 4,1$ мг/л, достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). У больных ХСН установлены прямые корреляционные связи уровня NTproBNP с уровнем СРБ: суммарно у исследованных больных $r = 0,28$, $p < 0,05$, в группе ХСН без МС $r = 0,24$ ($p < 0,05$), в группе ХСН с МС $r = 0,54$ ($p < 0,05$).

Уровень ST2 считается характерным для патологических изменений в сердце при значениях свыше 35 нг/л [11]. Такие значения были у 26 из 37 больных из группы ХСН без МС и у 32 из 37 больных с МС. Средний уровень ST2 составил 51 ± 24 нг/мл у больных ХСН без МС и 62 ± 27 нг/мл у больных ХСН с МС. Статистически значения ST2 между группами были не достоверными. Выявлены достоверные корреляционные связи между концентрацией NT-proBNP и ST2: суммарно у исследованных больных $r = 0,47$, ($p < 0,05$), в группе ХСН без МС $r = 0,32$ ($p < 0,05$), в группе ХСН с МС $r = 0,51$ ($p < 0,05$).

Было проведено ранжирование пациентов, придав ранг величины изменений концентрациям NT-proBNP,

СРБ и ST-2. Для СРБ ранги были присвоены диапазонам: < 5 мг/л – ранг 0, от 5 до 20 мг/л – ранг 1, от 21 до 50 мг/л – ранг 2, > 50 мг/л – ранг 3. Для NT-proBNP ранги были присвоены с зависимости от концентрации следующим образом, представленным на рис. 1: < 450 пг/мл – ранг 0, от 450 до 1000 пг/мл – ранг 1, от 1000 до 2000 пг/мл – ранг 2, > 2000 пг/мл – ранг 3. Для концентраций ST-2 ранги формировались следующим образом: < 35 нг/мл ранг 0, 35–70 нг/мл – ранг 1. 71-150 нг/мл – ранг 2, > 150 нг/мл – ранг 3.

В результате сложения рангов для NT-proBNP и СРБ и NT-proBNP и ST-2 и последующего разделения в каждом случае на 4 уровня (суммарно ранги 0-1, 2-3, 4-5 и 6) получено существенное разделение с превышением доли пациентов более высоких уровней рангов среди группы больных ХСН с МС по отношению к группе больных ХСН без МС (рис. 2, а, б).

Если же сложить ранги, присвоенные всем трем исследованным маркерам повреждения сердечно-сосудистой системы – NT-proBNP, СРБ и ST-2, то получается еще более значимое разделение по выраженности патологических лабораторных сдвигов в группе пациентов ХСН с МС по сравнению с группой ХСН без МС (рис. 3).

В группе ХСН с МС по сравнению с группой ХСН без МС оказалось существенно больше больных с наиболее выраженными патологическими уровнями маркеров повреждения: количество больных суммарным рангом 6-9 в группе больных ХСН с МС было 59 %, в группе ХСН без МС 38 % ($p < 0,05$).

Исходы заболевания были значительно хуже среди пациентов с большими суммарными рангами лабораторных показателей. Из 18 умерших пациентов 17 входили в число с суммарным рангом от 6 до 9, только 1 больной, умерший после госпитализации, имел суммарный ранг 5. В то же время среди 22 больных, у которых в исходе госпитализации достигнуто улучшение ХСН, 18 пациентов имели суммарный ранг от 0 до 5, у 4 больных этой категории клинические проявления ХСН остались практически без изменений.

Обсуждение. ХСН является как правило терминальной стадией заболеваний сердечно-сосудистой системы. Метаболический синдром – наиболее выраженный фактор, предрасполагающий к тяжелому течению сердечно-сосудистой патологии, однако, воспаление и поврежде-

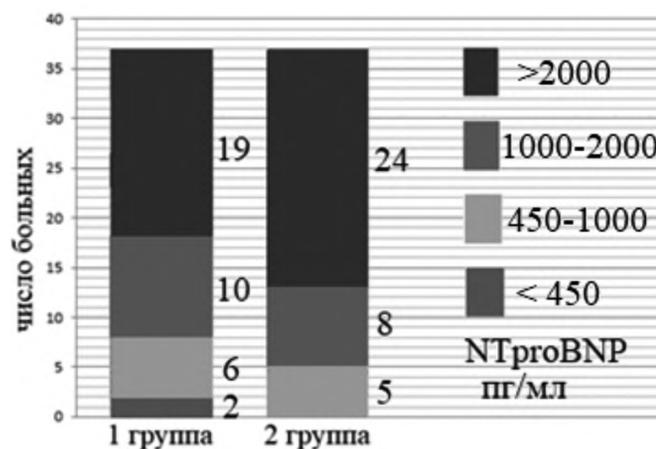


Рис. 1. Распределение больных ХСН без МС и ХСН с МС в зависимости от уровня NT-proBNP в сыворотке крови.

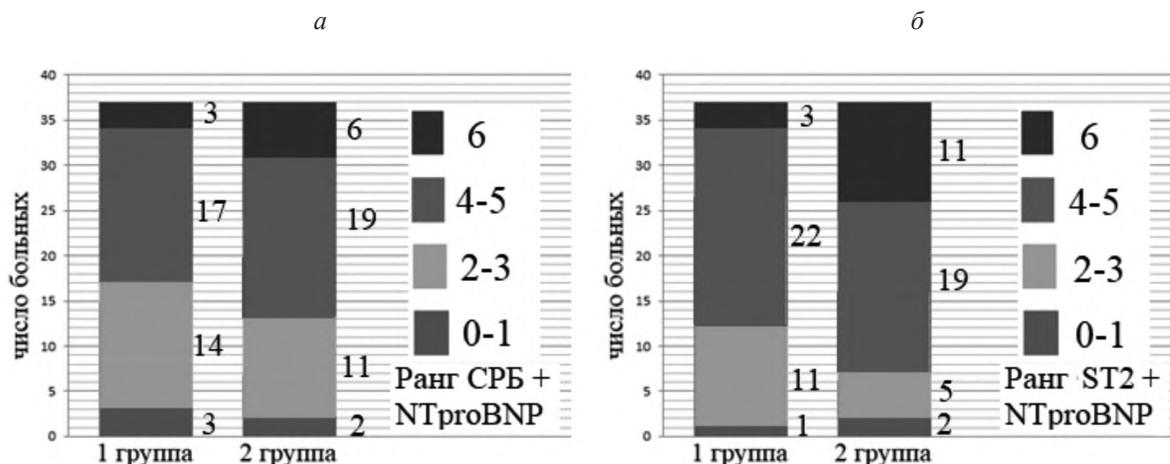


Рис. 2. Распределение больных ХСН без МС и ХСН с МС в зависимости от уровня рангов, присвоенных NTproBNP и СРБ (а), и присвоенных NTproBNP и ST2 (б).

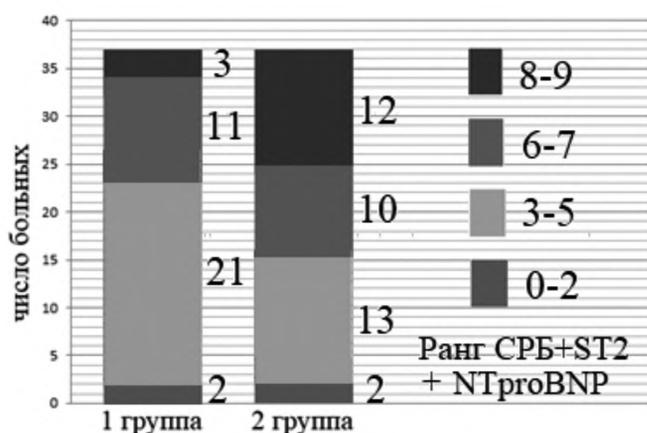


Рис. 3. Распределение больных ХСН без МС и ХСН с МС в зависимости от суммарного уровня рангов, присвоенных NTproBNP, СРБ и ST2.

ния сосудистой стенки и сердечной мышцы также крайне значимы в развитии сердечной недостаточности.

Мы попытались, используя ранжирование значений лабораторных показателей, сопоставить выраженность лабораторных маркеров и клинические проявления и исходы ХСН. Было выбрано равное количество больных ХСН с МС и ХСН без МС с сопоставимой степенью клинических проявлений сердечной недостаточности.

За последние годы общепризнанными лабораторными маркерами сердечной недостаточности стали натрийуретические пептиды, которые обеспечивают функционирование «оси сердце-почки» и способствуют при перегрузке сердца выведению из организма натрия и воды, разгружая тем самым работу сердечной мышцы. Результаты наших исследований соответствовали этим представлениям. Практически у всех больных с ХСН был повышен NT-proBNP.

Классическим биохимическим маркером воспаления является СРБ. Мы использовали тест-систему, которая позволяла определять СРБ в диапазоне, который доступен для тестов высокочувствительного определения СРБ. Однако высокой чувствительности у данной категории больных не понадобилось, так как у большинства

больных СРБ был существенно повышен. При этом достоверных различий в уровне СРБ не было ни между группами больных ХСН с МС и ХСН без МС, ни между группами с разными функциональными классами ХСН. Тем не менее, у больных ХСН установлены прямые корреляционные связи уровня NT-proBNP с уровнем СРБ.

В нашем исследовании не выявлено высокой специфичности ST-2 для диагностики ХСН с МС и ХСН без МС. Для ST-2 выявлена корреляционная связь с NT-proBNP. Наличие корреляционных связей между NT-proBNP и СРБ, а также между NT-proBNP и ST-2 можно интерпретировать как указание, что воспалительный и повреждающий компонент сердечно-сосудистой системы вовлечены в регуляцию функционирования «оси сердце-почки».

Ранжирование уровней лабораторных маркеров патологии миокарда – NT-proBNP, СРБ и ST-2 и оценка суммы рангов этих показателей позволили идентифицировать различную степень повреждения сердечной мышцы у больных ХСН с МС и больных ХСН без МС, а также предположить, что высокий суммарный ранг лабораторных показателей NT-proBNP, СРБ и ST-2, может использоваться в качестве предиктора успешного лечения больных ХСН и исходов заболевания, в том числе летальности.

Выводы.

1. Лабораторные исследования с использованием органоспецифических маркеров свидетельствуют, что тяжесть сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом усугубляется факторами воспаления сосудистой стенки и структурно-метаболическими повреждениями сердечной мышцы.

2. Ранжирование значений лабораторных маркеров NT-proBNP, СРБ и ST-2 и оценка суммы рангов этих показателей позволяют идентифицировать различную степень повреждения сердечной мышцы у больных ХСН.

3. Величина суммарного ранжирования NT-proBNP, СРБ и ST-2 может использоваться в качестве вероятного указателя на успешность лечения больных ХСН и исходов заболевания, в том числе летальности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голухова Е. З., Теряева Н. Б., Алиева А.М. Натрийуретические пептиды – маркеры и факторы прогноза при хронической сердечной недостаточности. *Креативная кардиология*. 2007; 1–2: 126-36.
2. Perrone-Filardi P, Paolillo S., Costanzo P., Savarese G., Trimarco B., Bonow R.O. The role of metabolic syndrome in heart failure. *European Heart Journal*. 2015; 36: 2630-4.
3. Федорова Т.А., Семененко Н.А., Иванова Е.А., Рыбакова М.К., Лошиц Н.В. Особенности клинического течения сердечной недостаточности и морфофункциональные показатели миокарда у пожилых больных с метаболическим синдромом. *Клиническая геронтология*. 2019; 5-6: 18-23.
4. Лебедев Д.А., Лясникова Е.А., Васильева А.А., Васильева Е.Ю., Бабенко А.Ю., Шляхто Е.В. Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25: 10.
5. Ibrahim N., Januzzi J. Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure. *Circ Res*. 2018; 123(5): 614-29.
6. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018; 58(6S): 8-158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
7. Ройтман А.П., Федорова Т.А., Иванова Е.А., Бугров А.В., Долгов В.В. Роль нарушения метаболизма, воспаления, повреждения миокарда в развитии хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом. *Лабораторная служба*. 2018; 7(4): 5-10.
8. Федорова Т.А., Иванова Е.А., Семененко Н.А., Ройтман А.П., Ташина С.Я., Лошиц Н.В. и др. Клинико-лабораторные аспекты хронической сердечной недостаточности у больных метаболическим синдромом. *Эффективная фармакотерапия*. 2019; 15 (2): 12-8.
9. Долгов В.В., ред. Клиническая лабораторная диагностика. Т. 1. М.: Лабдиаг; 2017.
10. Копьева К.В., Гракова Е.В., Тепляков А.Т. Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-проBNP и интерлейкиновых рецепторов – членов семейства ST2. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 7(1): 94-101.
11. Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т., Огуркова О.Н., Солдатенко М.В., Гарганеева А.А. Возможности клинического применения нового биомаркера ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза: тест с физической нагрузкой. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019; 18(4): 12-8.

REFERENCES

1. Golukhova E. Z., Teryaeva N. B., Alieva A.M. Natriuretic peptides are markers and prognostic factors for chronic heart failure. *Kreativnaya kardiologiya*. 2007; 1–2: 126-36. (in Russian)
2. Perrone-Filardi P, Paolillo S., Costanzo P., Savarese G., Trimarco B., Bonow R.O. The role of metabolic syndrome in heart failure. *European Heart Journal*. 2015; 36: 2630-4.
3. Fedorova T.A., Semenenko N.A., Ivanova E.A., Rybakova M.K., Loshchits N.V. Features of the clinical course of heart failure and morphofunctional parameters of the myocardium in elderly patients with metabolic syndrome. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2019; 5-6: 18-23. (in Russian)
4. Lebedev D.A., Lyasnikova E.A., Vasil'eva A.A., Vasil'eva E.Yu., Babenko A.Yu., Shlyakhto E.V. Molecular biomarker profile of chronic heart failure with intermediate and preserved left ventricular ejection fraction in the background of type 2 diabetes mellitus. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2020; 25: 10. (in Russian)
5. Ibrahim N., Januzzi J. Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure. *Circ Res*. 2018; 123(5): 614-29.
6. Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A et al. Clinical guidelines PRAS – cardiology – internal medicine. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (CHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018; 58(6S): 8-158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475> (in Russian)
7. Roytman A.P., Fedorova T.A., Ivanova E.A., Bugrov A.V., Dolgov V.V. The role of metabolic disorders, inflammation, and myocardial damage in the development of chronic heart failure in patients with metabolic syndrome. *Laboratornaya sluzhba*. 2018; 7(4): 5-10. (in Russian)
8. Fedorova T.A., Ivanova E.A., Semenenko N.A., Roytman A.P., Tazina S.Ya., Loshchits N.V. et al. Clinical and laboratory aspects of chronic heart failure in patients with metabolic syndrome. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019; 15 (2): 12-8. (in Russian)
9. Dolgov V.V., ed. Clinical laboratory diagnostics [Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. Tom 1]. Moscow: Labdiag; 2017. (in Russian)
10. Kop'eva K.V., Grakova E.V., Teplyakov A.T. New markers of heart failure: significance for the diagnosis and prediction of NT-proBNP and interleukin receptors – members of the ST2 family. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. 2018; 7(1): 94-101. (in Russian)
11. Grakova E.V., Kop'eva K.V., Teplyakov A.T., Ogurkova O.N., Soldatenko M.V., Garganeeva A.A. Possibilities of clinical application of the new ST2 biomarker in patients with chronic heart failure of ischemic origin: a test with physical activity. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2019; 18(4): 12-8. (in Russian)

Поступила 15.12.20

Принята к печати 30.12.20