

Гракова Е. В.¹, Яковлев А. В.², Шилов С. Н.², Березикова Е. Н.²,
Копьева К. В.¹, Яковлева Н. Ф.², Огуркова О. Н.¹, Тепляков А. Т.¹

¹ ФГБНУ «НИИ кардиологии», Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ: ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ БИОМАРКЕРОВ

Цель	Изучить роль растворимого ST ₂ (sST ₂), N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСН с ФВЛЖ) и синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС) в стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в течение 12 мес проспективного наблюдения.
Материал и методы	В исследование был включен 71 мужчина с СОАС с индексом апноэ/гипопноэ (ИАГ) >15 в час, абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией. Всем пациентам исходно и через 12 мес наблюдения выполнены полисомнографическое исследование, эхокардиография по стандартному протоколу с дополнительной оценкой фракционного изменения площади и индекса работы миокарда правого желудочка. Уровни sST ₂ , NT-proBNP и СРБ определяли исходно методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) в сыворотке крови.
Результаты	По данным ROC-анализа установлено, что точкой отсечения, характеризующей развитие ССО, является концентрация sST ₂ ≥29,67 нг/л (площадь под кривой – AUC 0,773, чувствительность 65,71%, специфичность 86,11%; p<0,0001), в то время как уровни NT-proBNP (AUC 0,619; p=0,081) и СРБ (AUC 0,511; p=0,869) не являлись прогностическими маркерами в отношении риска развития ССО. Согласно данным ROC-анализа, все больные были разделены на 2 группы в зависимости от точки отсечения sST ₂ : в 1-ю группу вошли 29 больных с уровнем ST ₂ ≥29,67 нг/л, во 2-ю – 42 пациента с уровнем ST ₂ <29,67 нг/л. По результатам анализа Каплана–Мейера установлено, что частота развития ССО в 1-й группе была выше, чем во 2-й, составив 79,3 и 28,6% соответственно (p<0,001). По данным регрессионного анализа установлено, что добавление значений ИАГ и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) в модель к sST ₂ увеличивало прогностическую значимость анализа.
Заключение	Установлено, что определение концентрации sST ₂ может использоваться в качестве неинвазивного маркера для оценки риска развития ССО в течение 12 мес наблюдения у больных с ХСН с ФВЛЖ и СОАС. Добавление значений ИАГ и ИММЛЖ в модель увеличивает прогностическую значимость анализа.
Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; синдром обструктивного апноэ во сне; сердечно-сосудистые осложнения; растворимый ST ₂ ; мозговой натрийуретический пептид
Для цитирования	Grakova E. V., Yakovlev A. V., Shilov S. N., Berezikova E. N., Kopeva K. V., Yakovleva N. F. et al. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in patients with obstructive sleep apnea syndrome: prognostic value of biomarkers. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(11):77–88. [Russian: Гракова Е.В., Яковлев А.В., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Копьева К.В., Яковлева Н.Ф. и др. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне: прогностическая ценность биомаркеров. <i>Кардиология</i> . 2021;61(11):77–88]
Автор для переписки	Гракова Елена Викторовна. E-mail: gev@cardio-tomsk.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является закономерным этапом прогрессирования большинства клинически наиболее значимых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии (АГ), клапанной патологии сердца и др. Отчетливая тенденция к увеличению среднего возраста населения неизбежно ведет к усилению

роли коморбидности у таких пациентов. Так, по данным экспертов Европейского общества кардиологов, более 70% пациентов с ХСН имеют дополнительно, по крайней мере, одно сопутствующее заболевание [1].

Особый интерес в контексте коморбидности и ХСН в последние годы представляет исследование пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС). Это

обусловлено большой распространенностью указанного синдрома с отчетливой тенденцией к ее увеличению с возрастом [2], а также общностью ряда патогенетических звеньев с ССЗ.

Установлены ассоциации СОАС с АГ, нарушениями ритма сердца и проводимости, повышенным риском внезапной сердечной смерти в ночное время [3–5]. К основным патогенетическим звеньям СОАС относят формирование легочной гипертензии на фоне интермиттирующей ночной гипоксемии с последующей гиперактивацией симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, развитием дисфункции эндотелия [6, 7]. Циклические процессы гипоксии–реоксигенации при СОАС запускают окислительный стресс и свободнорадикальное окисление. В последние годы в литературе все больше появляется данных о важной роли процессов воспаления в патогенезе СОАС [8]. В отдельных работах авторы указывают на повышенный уровень ряда провоспалительных цитокинов при СОАС: С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли альфа (альфа-ФНО), интерлейкина-6 (ИЛ-6) [9]. Патогенетическая роль воспалительных механизмов усиливается при развитии коморбидной сердечно-сосудистой патологии и формировании ХСН.

В последние годы пристальное внимание исследователей обращено к роли семейства интерлейкина-1 (ИЛ-1) в процессах дисфункции эндотелия и ремоделирования сердечно-сосудистой системы [10]. Получены данные о существенной протективной роли в этих процессах цитокиновой цепи семейства интерлейкина-33 (ИЛ-33) [11]. При этом весьма перспективной с позиции оценки прогностического значения представляется роль другого цитокина из этого семейства – растворимой формы рецептора подавления онкогенеза к ИЛ-33 (soluble isoform of suppression of tumorigenesis 2 – ST₂), являющегося в определенном смысле антагонистом ИЛ-33. Содержание ST₂ в сыворотке крови, по мнению большинства исследователей, взаимосвязано с неблагоприятными клиническими исходами при ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСН с нФВЛЖ), острым инфаркте миокарда, хронической бронхолегочной патологии [12]. В связи с этим ST₂ рассматривается как перспективный независимый биомаркер при ХСН. В частности, авторы указывают на ряд потенциальных преимуществ ST₂ перед «классическими» биомаркерами ХСН, такими как мозговой натрийуретический пептид и его предшественник (NT-proBNP): в отличие от них, содержание ST₂ в меньшей степени зависит от возраста, пола, массы тела, этиологии ХСН, коморбидного фона [13]. По данным исследования A. Aimo и соавт. (2017), наиболее сильные корреляции концентрации ST₂ при ХСН выявлены для ХСН неишемической этиологии [14]. Накопленные факты позволили включить экспертам Аме-

риканского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца ST₂ в качестве дополнительного фактора стратификации риска в рекомендации по диагностике и лечению ХСН 2013 г. [15]. В отдельных исследованиях выявлены достоверные корреляции уровня ST₂ с эхокардиографическими маркерами диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), что может косвенно указывать на активное участие этого цитокина в патогенезе ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСН с ФВЛЖ) [16].

Необходимо отметить, что в научной литературе представлены сведения о прогностическом значении ST₂ как при ХСНнФВЛЖ, так и ХСН с ФВЛЖ [17]. Вместе с тем роль изучаемого цитокина при ХСН с ФВЛЖ изучена в значительно меньшей степени, а имеющиеся данные для этой категории пациентов немногочисленны и противоречивы. Особый интерес представляют сведения, представленные в исследованиях сочетанной оценки прогностического значения ST₂ и классического биомаркера ХСН – NT-proBNP [18]. Авторы приводят данные о существенном росте прогностической роли при сочетанной оценке этих биомаркеров по сравнению с изолированной оценкой.

Информация об участии цитокинов семейства ИЛ-1, в том числе роль ИЛ-33 и ST₂, в патогенезе СОАС еще более ограничена. В единичных исследованиях по этой тематике упоминается об увеличении уровня ИЛ-33 у пациентов с СОАС по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [19]. Вместе с тем в литературе гораздо больше информации об активном участии ИЛ-33, ST₂ и других цитокинов семейства ИЛ-1 в хронических воспалительных процессах при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астме, а также при абдоминальном ожирении [20]. Учитывая тесные ассоциации этих заболеваний с обструктивными нарушениями дыхания во сне, общность отдельных звеньев их патогенеза, можно предполагать, что исследование активности данных биомаркеров у пациентов с сочетанием ХСН с ФВЛЖ и СОАС может открывать перспективы персонализации стратегий их лечения.

Цель

Изучить роль растворимого ST₂, NT-proBNP и СРБ у пациентов с ХСН с ФВЛЖ и СОАС в стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в течение 12 мес проспективного наблюдения.

Материал и методы

Протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (КБМЭ) №177 от 30.10.2018 г.

Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Скрининговое обследование

дование пациентов для участия в исследовании проводилось среди работников локомотивных бригад, имеющих факторы риска развития СОАС, в рамках ежегодной медицинской комиссии. Пациенты с факторами риска (индекс массы тела – ИМТ ≥ 30 кг/м², храп, АГ) направлялись в сомнологический центр для обследования. Всего обследованы 327 работников. Критериям включения в исследование соответствовал 71 пациент; включенные пациенты проспективно наблюдались в течение последующих 12 мес.

Критерии включения в исследование

ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ); среднетяжелая и тяжелая формы СОАС (индекс апноэ/гипопноэ – ИАГ >15 в час); АГ, включая пациентов со стабилизацией артериального давления (АД) на фоне медикаментозной гипотензивной терапии; абдоминальное ожирение (окружность талии – ОТ ≥ 92 см, ИМТ ≥ 30 кг/м²); мужской пол.

Критерии исключения

Первичная легочная гипертензия; тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе с высокой легочной гипертензией (систолическое давление в правом желудочке ≥ 45 мм рт. ст.); тяжелое течение бронхиальной астмы, ХОБЛ; поражения клапанного аппарата сердца (недостаточность митрального, трикуспидального или аортального клапанов $\geq II$ степени); гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии; ишемическая болезнь сердца; постоянная форма фибрилляции предсердий; патология щитовидной железы; выраженная почечная (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EP1 <30 мл/мин/1,73 м²) и печеночная недостаточность; прием препаратов, способствующих слабости мышц ротоглотки (снотворные, наркотические анальгетики, тестостерон), алкоголя; неврологические заболевания, приводящие к слабости мышц ротоглотки; отказ от участия в исследовании.

В исследование были включены мужчины со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС (ИАГ >15 в час), медиана возраста составляла 47 [37,0; 55,0] лет (табл. 1). У всех включенных в исследование пациентов диагностировано абдоминальное ожирение (ОТ >92 см), ИМТ у всех превышал 30 кг/м², все страдали АГ, но на фоне оптимально подобранной медикаментозной гипотензивной терапии на момент включения в исследование у пациентов были достигнуты целевые уровни АД. У 47 (66,2%) больных диагностирована ХСН I функционального класса (ФК) по классификации NYHA, у 20 (28,2%) – ХСН ФК II, у 4 (5,6%) – ХСН ФК III. У всех пациентов, включенных в исследование, уровни NT-proBNP превышали референсные значения (>125 пг/мл).

Таблица 1. Исходные характеристики исследуемой группы пациентов (n=71)

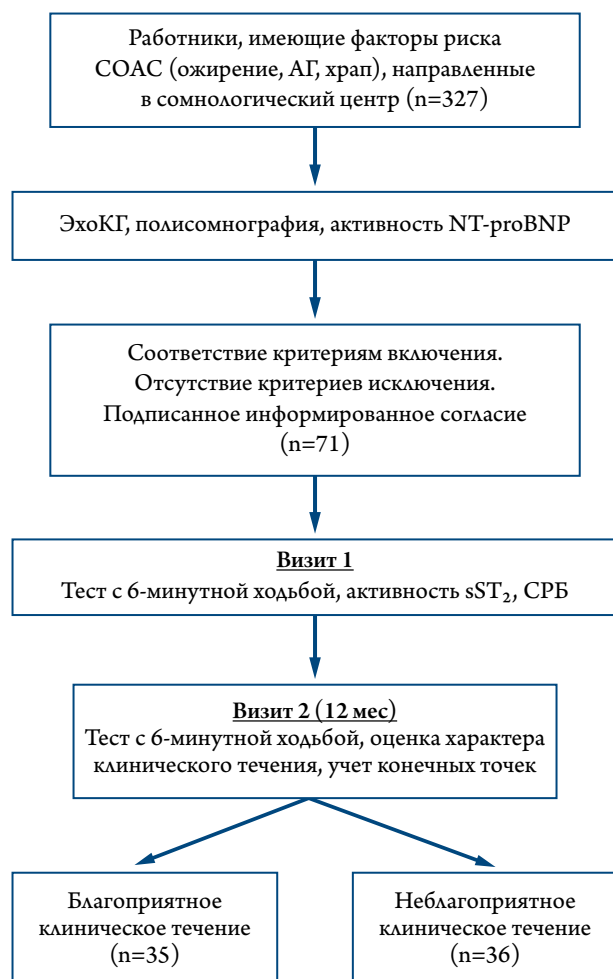
Показатель	Значение
Возраст, годы	47 [37; 55]
Масса тела, кг	111 [96; 124]
Рост, см	178 [174; 182]
ИМТ, кг/м ²	34 [30,7; 39,0]
ИАГ	31,5 [22; 36]
SpO ₂ ср.	94,3 [93,5; 96,0]
ИД, число/ч	30,2 [22,0; 38,0]
Длительность АГ, годы	7 [4; 14]
ХОБЛ, n (%)	19 (26,5)
Курение, n (%)	22 (31,3)
Дислипидемия, n (%)	33 (46,5)
Сахарный диабет, n (%)	14 (19,7)
ЖЭС (II–III по Lown), n (%)	17 (24,4)
Пароксизмальная фибрилляция предсердий, n (%)	13 (18,6)
ФВ ЛЖ, %	59 [52; 71]
ФК ХСН, n (%)	
ХСН I ФК (NYHA)	47 (66,2)
ХСН II ФК (NYHA)	20 (28,2)
ХСН III ФК (NYHA)	4 (5,6)
ТШХ, м	494,2 [378,0; 615,0]
NT-proBNP, пг/мл	299,5 [101,1; 997,3]
ST ₂ , нг/мл	30,5 [20,64; 50,99]

Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25-й процентиль; 75-й процентиль] или абсолютных и относительных частот – n (%). ИМТ – индекс массы тела; ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ; SpO₂ср. – средняя сатурация; ИД – индекс десатурации; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; NT-proBNP – концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида. ST₂ – растворимый стимулирующий фактор роста.

При анализе полученных данных в соответствии с предварительно установленными критериями у 35 (49,3%) пациентов клиническое течение заболевания было оценено как благоприятное (группа А), 36 (50,7%) – как неблагоприятное (группа Б) (рис. 1). Критериями неблагоприятного течения ХСН являлись прогрессирование ХСН, по данным теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ), с переходом в более тяжелый ФК по NYHA, госпитализация в стационар по поводу ССЗ, развитие пароксизмов фибрилляции предсердий или регистрация желудочковых нарушений ритма сердца высоких градаций (III–V градации по классификации В. Lown, 1975) либо летальный исход. Был зафиксирован 1 летальный исход – причиной послужил геморрагический инсульт; выбывших из исследования по другим причинам не было.

Медикаментозная терапия АГ и ХСН, которую пациенты получали на момент включения в исследование

Рисунок 1. Дизайн исследования



и на протяжении 12 мес наблюдения, соответствовала современным рекомендациям (табл. 2).

Для диагностики СОАС у всех пациентов проводили полисомнографическое исследование ночного сна с использованием диагностической системы Somnolab2PSG («Weinmann», Германия). Тяжесть обструктивных нарушений дыхания во сне оценивали по ИАГ, в исследование включали пациентов со среднетяжелой (14 <ИАГ <30 в час) и тяжелой (ИАГ ≥30 в час) формами СОАС. Кроме того, по результатам полисомнографического исследования оценивали уровень средней ночной сатурации (SpO₂ср.), индекс десатурации, наличие нарушений

ритма сердца в ночное время. Всем пациентам сразу после включения в исследование проводили ТШХ.

ЭхоКГ выполняли всем пациентам по стандартному протоколу [21] на аппарате EPIQ, при этом оценивали следующие параметры: размеры левых и правых камер сердца, ФВ ЛЖ по методу Симпсона, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки, толщину стенок левого и правого желудочков, систолическое давление в легочной артерии (определяли расчетным методом по степени трикуспидальной регургитации с помощью непрерывно-волнового метода). Оценку глобальной систолической дисфункции правого желудочка (ПЖ) осуществляли также посредством анализа фракционных изменений площади ПЖ (ΔСПЖ) и индекса работы миокарда ПЖ (ИРМПЖ). ΔСПЖ рассчитывали по формуле:

$$\Delta \text{СПЖ} = 100 \times (\text{КДП} - \text{КСП} / \text{КДП}),$$

где КДП – конечная диастолическая площадь ПЖ; КСП – конечная систолическая площадь ПЖ. ИРМПЖ (индекс Тея) рассчитывали как соотношение суммы времени изоволюмического расслабления (IVR) и изоволюмического сокращения (IVCT) ко времени выброса:

$$\text{ИРМПЖ} = (\text{IVR} + \text{IVCT}) / \text{ЕТ} \text{ (в норме } 0,28 \pm 0,04).$$

Всем пациентам исходно выполнялось суточное мониторирование АД по стандартному протоколу с использованием системы «Shiller». В качестве лабораторных биомаркеров оценивали уровни NT-proBNP, СРБ и ST₂, которые исследовали из одного и того же образца крови после включения пациента в исследование. Образцы крови были получены путем венопункции в период с 08:00 до 09:00, а соответствующие образцы сыворотки крови после центрифугирования хранили при температуре –24 °С с одним циклом замораживания–оттаивания. Уровень sST₂ измеряли в образцах сыворотки с помощью высокочувствительного сэндвич-моноклонального иммуноанализа (анализ Presage ST₂). Уровни NT-proBNP определяли с помощью сэндвич-иммуноанализа («Biomedica immunoassays»). Уровни СРБ в сыворотке определяли иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе Konelab Prime 60 («Thermo Scientific»).

Через 12 мес проспективного наблюдения всем пациентам повторно выполняли ТШХ и проводили суточное

Таблица 2. Медикаментозная терапия в группах пациентов с различным характером клинического течения ХСН, n (%)

Группа препаратов	Группа А			Группа Б		
	исходно (n=35)	через 12 мес (n=35)	p	исходно (n=36)	через 12 мес (n=35)	p
Ингибиторы АПФ	17 (49)	18 (51)	0,153	19 (53)	18 (51)	0,132
Бета-адреноблокаторы	13 (37)	12 (34)	0,232	12 (33)	12 (34)	0,193
Диуретики	17 (49)	17 (49)	0,918	17 (47)	16 (46)	0,871
Антагонисты кальция	15 (43)	13 (37)	0,121	15 (42)	12 (34)	0,091
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	18 (51)	17 (49)	0,153	17 (47)	17 (49)	0,139

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

мониторирование электрокардиограммы с помощью диагностической системы «Shiller HTV».

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программ Statistica 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Характер распределения признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро–Вилка и визуально с помощью построения гистограмм. Однородность генеральных дисперсий оценивали с помощью теста Левена. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали критерий Манна–Уитни при сравнении двух независимых групп. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, точного критерия Фишера или поправки Йетса. Данные представляли в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25-й процентиль; 75-й процентиль] или абсолютных и относительных частот – n (%). Для поиска взаимосвязей между переменными применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена. Анализ выживаемости в группах проводили с помощью метода Каплана–Мейера, для сравнения двух кривых использовали логранговый критерий. Для выявления предикторов развития неблагоприятных исходов (конечных точек) использовали метод логистической регрессии. В целях выявления факторов, оказывающих значимое влияние на течение и прогноз заболевания, рассчитывали отношение шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Значимым считали значение площади под ROC-кривой, превышающее 0,70. Критический уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

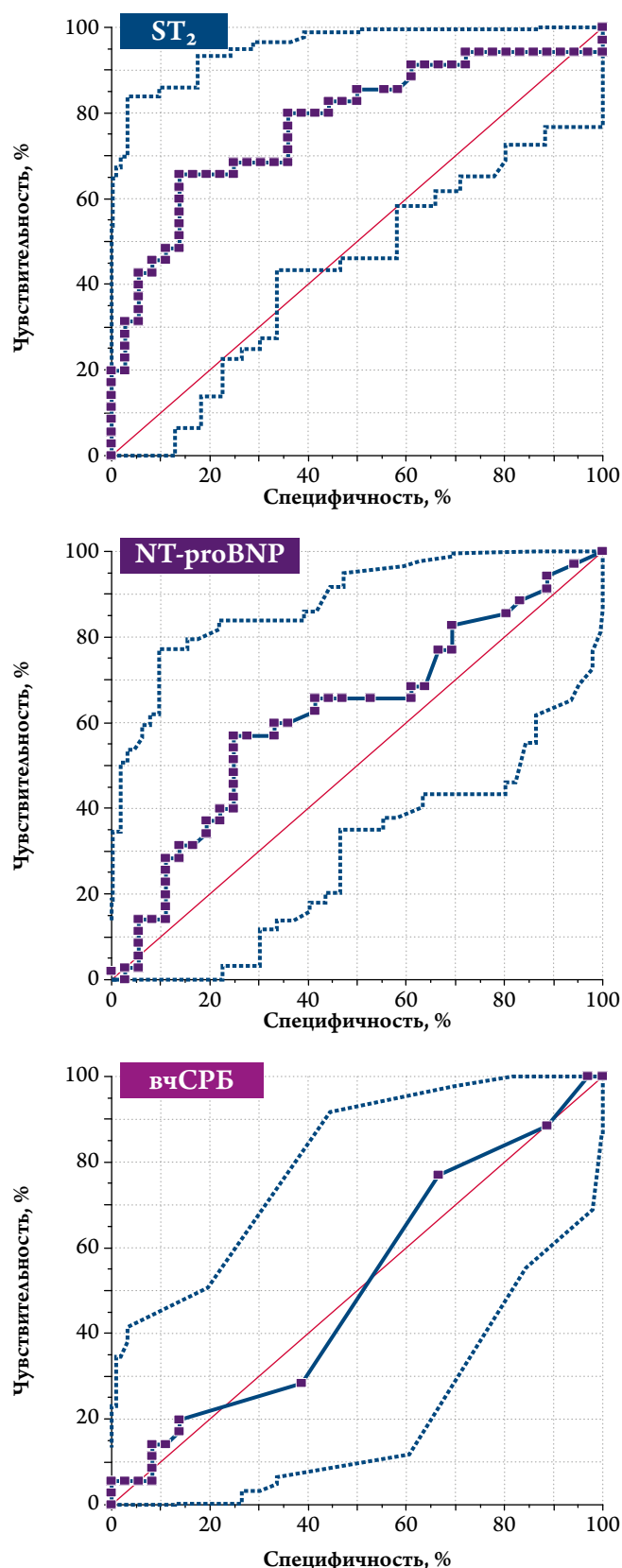
Результаты

По данным ROC-анализа установлено, что у больных с ХСН с ФВЛЖ и СОАС ST_2 может рассматриваться в качестве биомаркера, позволяющего с высокой степенью вероятности прогнозировать развитие ССО (рис. 2).

Точкой отсечения (cut off), характеризующей развитие ССО с чувствительностью данного критерия 65,71% и специфичностью 86,11%, является концентрация $sST_2 \geq 29,67$ нг/л (AUC 0,773; $p < 0,0001$). В то время как NT-proBNP (AUC 0,619; $p = 0,081$) и СРБ (AUC=0,511; $p = 0,869$) не являлись прогностическими маркерами в отношении риска развития неблагоприятных событий.

Согласно данным ROC-анализа, все больные были разделены на 2 группы в зависимости от показателя «cut

Рисунок 2. ROC-кривые чувствительности и специфичности ST_2 , NT-proBNP и СРБ в оценке неблагоприятного течения ХСН с ФВЛЖ у больных с СОАС



NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ХСН с ФВЛЖ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка; СОАС – синдром обструктивного апноэ во сне.

Таблица 3. Клинические и инструментальные показатели в зависимости от уровня активности ST₂

Показатель	Группа с уровнем ST ₂ ≥ 29,67 нг/мл (n=29)	Группа с уровнем ST ₂ < 29,67 нг/мл (n=42)	p
Возраст, годы	48 [38; 57]	46 [37; 55]	0,405
Масса тела, кг	112 [107; 124]	101 [96; 112]	0,052
Рост, см	178 [174; 181]	178 [174; 182]	0,875
ИМТ, кг/м ²	35,83 [32,7; 39,0]	33,1 [30,7; 36,1]	0,126
ИАГ	30,6 [26,0; 36,5]	28 [22; 32]	0,049
SpO ₂ ср.	94,0 [93,5; 95,5]	94,5 [93,5; 96,0]	0,331
ИД, число/ч	32,0 [26,0; 38,0]	26,25 [22,0; 32,0]	0,091
ФВ ЛЖ, %	60,0 [52; 71]	60 [54; 68]	0,425
САД ср. СМАД, мм рт. ст.	120,0 [114; 137]	131,5 [119; 141]	0,189
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	37,6 [32,0; 44,2]	34,6 [33,2; 38,2]	0,578
КДР ЛЖ, см	5,7 [5,3; 6,2]	5,7 [5,0; 6,2]	0,740
МЖП, см	1,2 [1,0; 1,2]	1,1 [0,9; 1,2]	0,432
ЗСЛЖ, см	1,1 [1,0; 1,2]	1,05 [0,9; 1,2]	0,136
S правого предсердия, см ²	20,8 [18,0; 22,7]	18,2 [16,0; 21,2]	0,056
ΔСПЖ, %	37,0 [34,0; 40,0]	40,0 [36,0; 44,0]	0,027
ИРМПЖ	0,24 [0,24; 0,26]	0,24 [0,22; 0,26]	0,671
ИММЛЖ, г/м ²	122,2 [98,0; 134,6]	97,6 [85,0; 119,0]	0,013
ТПСПЖ, см	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [4,0; 5,0]	0,697
ФК ХСН, n (%)			
I	20 (69,0)	27 (64,3)	0,554
II	8 (27,6)	12 (28,6)	0,320
III	1 (3,4)	3 (7,1)	0,596
ТШХ, м	411,0 [378,0; 512,0]	566,0 [456,0; 615,0]	0,189
СДПЖ, мм рт. ст.	30,0 [19,0; 42,0]	23,0 [19,0; 34,0]	0,549
КДР ПЖ, см	2,8 [2,4; 3,1]	2,4 [2,2; 2,7]	0,740
ЦИ	1,2 [1,1; 1,24]	1,21 [1,17; 1,22]	0,432
NT-proBNP, пг/мл	220,8 [101,1; 997,3]	221,2 [102,7; 847,8]	0,732
СРБ, мг/л	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,439
ST ₂ , нг/мл	41,39 [33,31; 50,99]	22,18 [20,64; 25,5]	<0,000001
ДД 1-го типа, n (%)	11 (37,9)	23 (54,8)	0,596
ДД 2-го типа, n (%)	18 (62,1)	19 (45,2)	0,232
ФК ЛАГ, n (%)			
I	28 (96,6%)	38 (90,5)	0,589
II	22 (75,9)	28 (66,7)	0,234
III	5 (17,3)	10 (23,8)	0,495
III	1 (3,4)	0	0,932
Число пациентов на аппаратной РАР-терапии, n (%)	3 (10,3)	5 (11,9)	0,786

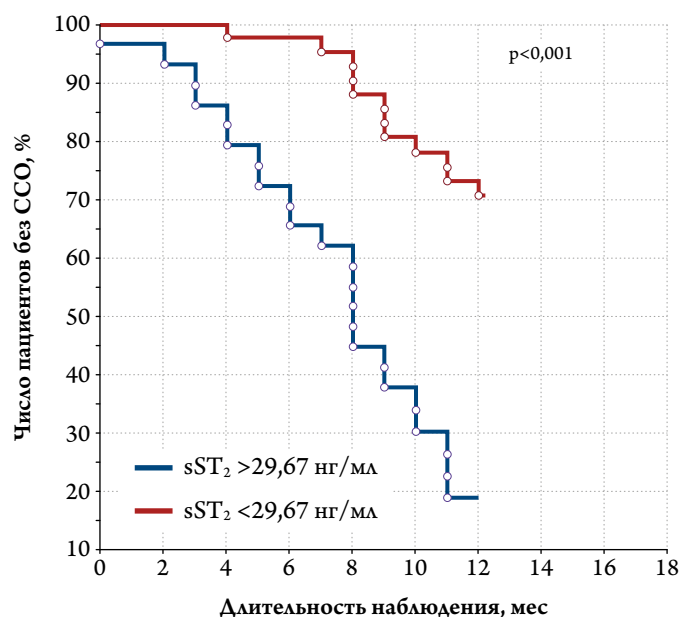
ИМТ – индекс массы тела; ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ; SpO₂ ср. – средняя сатурация; ИД – индекс десатурации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; САД ср. СМАД – среднее систолическое артериальное давление по данным суточного мониторинга артериального давления; ЛП – левое предсердие; объем ЛП/ППТ – индексированный объем левого предсердия; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ΔСПЖ – фракционное изменение площади правого желудочка; ИРМПЖ – индекс работы миокарда правого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ТПСПЖ – толщина передней стенки правого желудочка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке; ЦИ – циркадный индекс; NT-proBNP – концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; СРБ – С-реактивный белок; ДД – диастолическая дисфункция; ФК ЛАГ – функциональный класс легочной артериальной гипертензии.

off» ST₂: в 1-ю группу вошли 29 больных с уровнем ST₂ ≥ 29,67 нг/л, во 2-ю группу – 42 пациента с уровнем ST₂ < 29,67 нг/л. Клинико-демографическая характеристика больных в обследованных группах представлена в табл. 3.

На момент включения в исследование у пациентов с гиперэкспрессией ST₂ (≥ 29,67 нг/л) отмечались бо-

лее высокий ИАГ (p=0,049), меньшая ΔСПЖ (p=0,027) и больший ИММЛЖ (p=0,013). По остальным клинико-демографическим характеристикам группы были сопоставимы.

Значения ИАГ достоверно коррелировали с ИМТ (r=0,362), объемом левого предсердия (r=0,570), фракци-

Рисунок 3. Роль ST_2 в оценке риска развития ССО

ССО – сердечно-сосудистые осложнения.

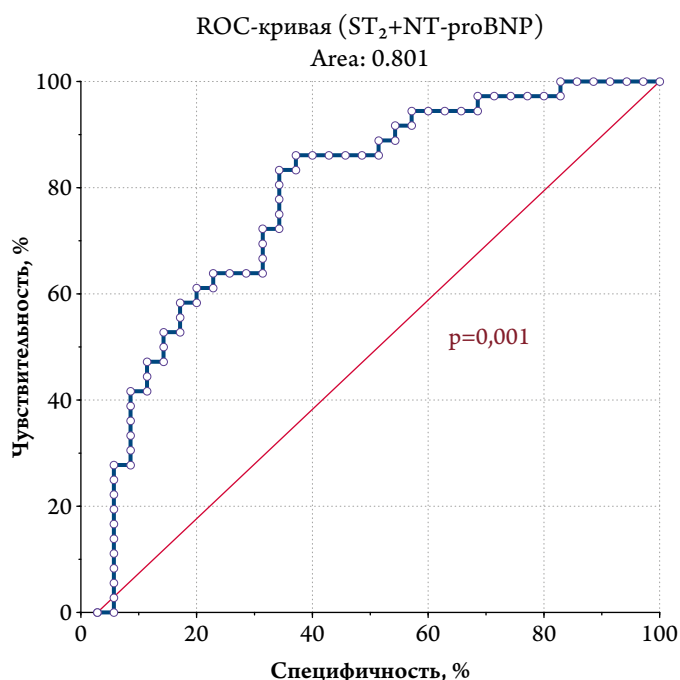
онной площадью ПЖ ($r=-0,527$), ИРМПЖ ($r=-0,377$), уровнем NT-proBNP ($r=0,611$), расстоянием, пройденным в ТШХ ($r=-0,511$), толщиной передней стенки ПЖ ($r=0,472$), в то время как уровни ST_2 достоверно коррелировали с параметрами ремоделирования ЛЖ: ФВ ЛЖ ($r=-0,301$), конечным систолическим объемом (КСО) ЛЖ ($r=0,453$), конечным диастолическим объемом (КДО) ЛЖ ($r=0,396$), конечным систолическим размером (КСР) ЛЖ ($r=0,373$), конечным диастолическим размером (КДР) ЛЖ ($r=0,288$).

По результатам анализа Каплана–Мейера установлено, что частота развития ССО в группах различалась ($p<0,001$; рис. 3). Так, ССО в течение года развивались значительно чаще в 1-й группе – у 23 (79,3%), а во 2-й группе – у 12 (28,6%) пациентов (табл. 4).

Таблица 4. Число ССО в течение года наблюдения в зависимости от уровня ST_2

ССО	Группа с уровнем $ST_2 \geq 29,67$ нг/мл (n=29)	Группа с уровнем $ST_2 < 29,67$ нг/мл (n=42)
Всего	23 (79,3)	12 (28,6)
Прогрессирование ХСН (по данным ТШХ)	20 (68,9)	12 (28,6)
Развитие ФП	10 (34,5)	6 (14,4)
ПЭС	5 (17,2)	7 (16,7)
ЖЭС	7 (24,1)	7 (16,7)
Повторные госпитализации	6 (20,7)	4 (9,5)
ТЭЛА	1 (3,4)	0
ОКС	2 (6,9)	0
ОНМК	1 (3,4)	0
Смерть	1 (3,4)	0

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%). ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; ФП – фибрилляция предсердий; ПЭС – предсердная экстрасистолия; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ОКС – острый коронарный синдром; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

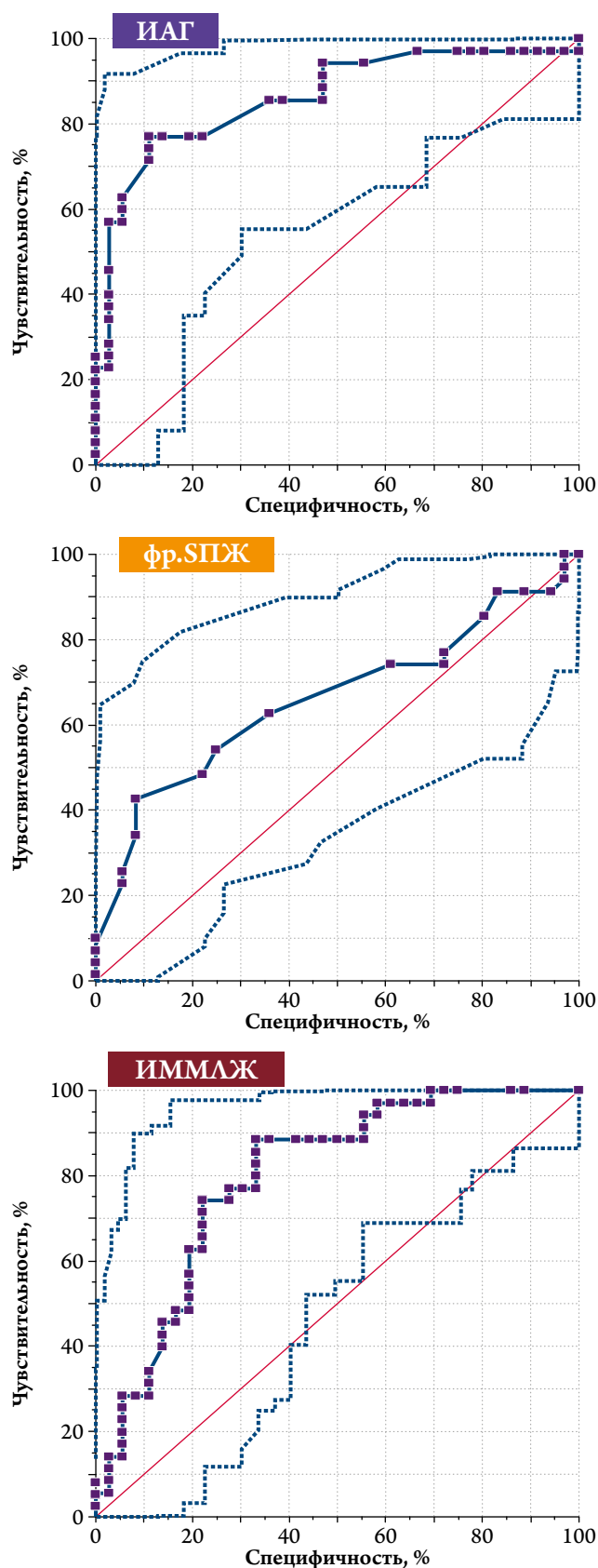
Рисунок 4. Чувствительность и специфичность уровней s ST_2 и NT-proBNP в оценке неблагоприятного течения ХСН с ФВЛЖ у больных с СОАС (ROC-анализ)

NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрий-уретического пептида; ХСН с ФВЛЖ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка; СОАС – синдром обструктивного апноэ во сне.

Дополнительно был проведен ROC-анализ сочетанного влияния биомаркеров ST_2 и NT-proBNP на прогноз течения ХСНсФВЛЖ у больных с СОАС. Добавление NT-proBNP существенно не повлияло на прогностическую значимость по сравнению с определением уровня только ST_2 (рис. 4).

С учетом того, что группы исходно различались по значениям ИАГ, Δ СПЖ и ИММЛЖ, был проведен ROC-анализ с целью выявления прогностической значимости этих параметров. По данным ROC-анализа, у боль-

Рисунок 5. ROC-кривые чувствительности и специфичности параметров ЭхоКГ и дыхания в оценке неблагоприятного течения ХСН с ФВЛЖ у больных с СОАС



ЭхоКГ – эхокардиография; ХСН с ФВЛЖ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка; СОАС – синдром обструктивного апноэ во сне; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

ных с ХСН с ФВЛЖ и СОАС все три параметра (ИАГ, Δ СПЖ и ИММЛЖ) могут рассматриваться в качестве инструментальных параметров, позволяющих с высокой степенью вероятности прогнозировать неблагоприятное течение заболевания (рис. 5).

Так, ИАГ $\geq 29,4$ в час (чувствительность 77,14%, специфичность 88,89%, AUC 0,862; $p < 0,0001$), Δ СПЖ (фр.СПЖ) $\leq 35,0$ (чувствительность 42,86%, специфичность 91,67%, AUC 0,662; $p = 0,0150$) и ИММЛЖ $\geq 96,4$ г/м² (чувствительность 88,57%, специфичность 66,67%, AUC 0,796; $p < 0,0001$) позволяют прогнозировать высокий риск развития ССО.

При проведении регрессионного анализа были выявлены параметры, которые вошли в прогностическую модель: ST_2 (ОШ 2,25; 95% ДИ 2,06–3,29; $p = 0,036$), ИАГ (ОШ 3,28; 95% ДИ 3,09–4,49; $p = 0,012$), ИММЛЖ (ОШ 2,14; 95% ДИ 2,01–3,07; $p = 0,021$):

$Y = -17,01 + 0,16 \times sST_2 \text{ (нг/мл)} + 0,25 \times \text{ИАГ (в час)} + 0,042 \times \text{ИММЛЖ (г/м}^2\text{)}$.

Затем была применена формула:

$$p = \frac{e^y}{1 + e^y},$$

где Р – расчетная вероятность наступления ССО; е – число Эйлера = 2,718281828459045.

При результате расчета по предложенной формуле 0,65 или более оценивают риск развития ССО как высокий, а при менее 0,65 – риск оценивают как низкий.

Результаты нашего исследования убедительно продемонстрировали, что неблагоприятное течение ХСН с ФВЛЖ у пациентов с СОАС ассоциировано с наличием маркеров наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – повышенной активностью sST_2 , увеличением ИММЛЖ по ЭхоКГ и увеличением ИАГ по результатам полисомнографического исследования ночного сна. Персонифицированный учет этих факторов с последующей математической обработкой по предложенной нами формуле позволяет стратифицировать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 мес у этой категории пациентов с выделением приоритетной группы больных для диспансерного наблюдения с организацией персонифицированных целевых мероприятий, направленных на профилактику осложнений и предотвращение высокой преждевременной смертности у этих пациентов.

Обсуждение

Наиболее сильные корреляции с неблагоприятным характером клинического течения ХСН у пациентов с СОАС по результатам проведенного исследования были установлены для ST_2 . Для этого маркера были выявлены достоверные ассоциации с влиянием на все изучаемые



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ



Небиволол 5 мг №14, №28

Небилет®

Высокоселективный β_1 – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами¹



Эффективное снижение АД²



Хорошая переносимость²



Благоприятное воздействие
на метаболические показатели³



Один раз в сутки¹

Два механизма действия¹

Два показания:

артериальная гипертензия, стабильная
хроническая сердечная недостаточность
легкой и средней степени тяжести
(в составе комбинированной терапии)
у пациентов старше 70 лет

АГ-артериальная гипертензия, ХСН-хроническая сердечная недостаточность

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Небилет®

Показания к применению: артериальная гипертензия; стабильная хроническая сердечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (в составе комбинированной терапии) у пациентов старше 70 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Средняя суточная доза для лечения артериальной гипертензии составляет 5 мг небиволола. Препарат Небилет® можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Лечение стабильной ХСН должно начинаться с постепенной титрации дозы небиволола до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к небивололу или к любому из компонентов препарата; печеночная недостаточность (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) или нарушения функции печени; острая сердечная недостаточность; кардиогенный шок; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная (АВ) блокада II и III степени (без электрокардиостимулятора); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин до начала терапии); нелеченная феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые нарушения периферического кровообращения; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность в этой возрастной группе не изучены); период грудного вскармливания; одновременное применение с флоксацефином, сультопридом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе, псориаз; хроническая обструктивная болезнь легких; облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно); атриовентрикулярная блокада I степени; стенокардия Принцметала; возраст старше 75 лет; артериальная гипотензия; феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов); хирургические вмешательства и общая анестезия; проведение десенсибилизирующей терапии; беременность. **Побочное действие** (ниже приведены часто встречающиеся нежелательные реакции). Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, запор. Общие расстройства и нарушения в месте введения: отеки, повышенная утомляемость. **Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Небилет® от 05.02.2020.**

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет® П N011417/01-050220
2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44
3. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849



Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок 5
Тел.: [495] 785-01-00, факс: [495] 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
Отпускается по рецепту врача. Подробная инструкция о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет от 05.02.2020
RU_Neb_03_2020_v1_print одобрен 04.2020

варианты исходов и промежуточных точек – повторные госпитализации, развитие пароксизмов фибрилляции предсердий, развитие ССО. Наряду с неблагоприятным течением уровень ST_2 также достоверно коррелировал с эхокардиографическими параметрами ремоделирования правых и левых отделов сердца и ключевым показателем тяжести СОАС – ИАГ.

Ассоциации с неблагоприятным характером течения ХСН уровней двух других исследуемых биомаркеров – NT-proBNP и СРБ – были менее убедительны. В отсутствие статистически значимых корреляций с неблагоприятным клиническим течением для NT-proBNP определялись вполне закономерные ассоциации с эхокардиографическими параметрами ремоделирования, что соответствует данным литературы [22]. Использование комбинации биомаркеров NT-proBNP и sST_2 не улучшило прогностическую значимость анализа в отношении неблагоприятного течения ХСН с ФВЛЖ у больных с СОАС по сравнению с изолированной оценкой sST_2 , что несколько расходится с данными литературы [18]. Наиболее вероятно, что причиной этого несоответствия следует считать то, что в исследование включались пациенты с ХСН со сниженной ФВЛЖ, у которых преимущественную роль в прогрессировании заболевания играют другие патогенетические звенья [1, 11].

Высокочувствительный СРБ не проявил себя в качестве прогностического маркера, показав отсутствие значимых ассоциаций как с клиническим течением заболевания, так и с параметрами ЭхоКГ. Возможно, это связано с относительно непродолжительным периодом наблюдения [23].

Обращают внимание выявленные корреляции ряда исследуемых биомаркеров с эхокардиографическими параметрами ремоделирования правых и левых камер сердца. Причем для ИАГ как критерия тяжести СОАС установлены взаимосвязи между параметрами преимущественно правых отделов сердца (ΔSPJ , ИРМПЖ, толщина передней стенки ПЖ) и объемом левого предсердия. Данная закономерность вполне логично объясняется особенностями патогенеза СОАС – персистирующим ростом внутригрудного и внутрибрюшного давления при апноэ, постепенным формированием хронической легочной гипертензии, что отмечали в своих работах и другие исследователи [24]. Напротив, молекулярный биомаркер sST_2 коррелировал преимущественно с эхокардиографическими критериями ремоделирования ЛЖ: ФВЛЖ, КСОЛЖ, КДОЛЖ, КСРЛЖ, КДРЛЖ. Данный факт в определенной мере может быть обусловлен большей массой ЛЖ и, возможно, более длительным периодом, который требуется для процессов ремоделирования ЛЖ. Таким образом, нам представляется, что неблагоприятный характер течения ХСН, а также развитие аритмий у паци-

ентов с СОАС исследуемой группы, в определенной степени были связаны с исходным структурным ремоделированием миокарда, коррелирующим с активностью ST_2 в сыворотке крови, а также особенностями изменений легочной гемодинамики при данной патологии.

Выявленное при ретроспективном анализе отсутствие в группах с различным клиническим течением существенных различий по проводимой медикаментозной терапии и приверженности к ней указывает на исключение достоверного влияния данного фактора на исследуемые клинические исходы. Определенный интерес представляет изучение влияния аппаратной РАР-терапии (positive airway pressure) как наиболее эффективного метода коррекции дыхательных расстройств, на характер клинического течения ХСН при СОАС и уровень ST_2 . Однако немногочисленность группы пациентов (всего 8 человек), получающих регулярную РАР-терапию, не позволила достоверно это оценить.

Выявленные множественные значимые ассоциации sST_2 как с клинической картиной, так и с эхокардиографическими и функциональными параметрами, могут свидетельствовать о существенной патогенетической роли изучаемого цитокина при данной сочетанной патологии. Результаты исследований, опубликованные в последние годы в авторитетных изданиях, указывают, с одной стороны, на существенную роль sST_2 в прогрессировании ХСН с ФВЛЖ за счет его гиперэкспрессии в миокарде, с другой стороны, на его некардиальную продукцию и активное участие, в частности, в развитии хронической бронхолегочной патологии [20]. Так, по опубликованным данным, sST_2 как один из функционально значимых представителей семейства цитокинов ИЛ-33 играет существенную роль в процессах формирования фиброза и ремоделирования легочной ткани у больных с ХОБЛ и бронхиальной астмой [25]. Подобная «полиорганность» sST_2 может иметь особое значение в патогенезе ХСН при СОАС, поскольку патогенетические кардиопульмональные взаимоотношения у пациентов этой категории чрезвычайно тесно связаны и развиваются практически одновременно, как и при абдоминальном ожирении [26, 27].

Более тесные ассоциации sST_2 с клиническим течением по сравнению с NT-proBNP, а также то, что поправка на уровень NT-proBNP практически не изменила статистические параметры для sST_2 , может указывать на более высокую чувствительность и специфичность sST_2 в прогнозе течения заболевания по сравнению с NT-proBNP для пациентов с ХСН с ФВЛЖ. Эта гипотеза, несомненно, нуждается в проверке в более крупных исследованиях.

Активное участие sST_2 в формировании фиброза миокарда и легочной ткани [28], а также существенная роль в процессах структурного кардиопульмонального ремоделирования в целом могут свидетельствовать о высокой

прогностической роли этого биомаркера для пациентов с СОАС и ХСН с ФВЛЖ [29]. Есть основания полагать, что данные свойства sST_2 может проявлять, по-видимому, на самых ранних начальных этапах заболевания. При подтверждении этих гипотез в более крупных исследованиях в этой когорте пациентов sST_2 потенциально может стать перспективным ранним биомаркером структурного ремоделирования и неблагоприятного клинического течения, а также персонализированного контроля терапии у пациентов с СОАС.

Заключение

Полученные данные дают основание полагать, что у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в сочетании с синдромом обструктивного апноэ во сне определение концентрации sST_2 может использоваться в качестве неинвазивного маркера для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений в течение 12 мес

наблюдения, при этом добавление значений индекса апноэ/гипопноэ и индекса массы миокарда левого желудочка в модель увеличивает прогностическую значимость анализа.

Полученные данные позволяют оценивать активность ST_2 в качестве независимого предиктора неблагоприятного клинического течения заболевания и в дальнейшем использовать его при стратификации риска и определения лечебной тактики у этой категории пациентов.

Определенными ограничениями данного исследования, несомненно, явились объем выборки включенных пациентов, ее специфичность (в исследование включались пациенты с исходно заданными клинико-демографическими характеристиками) и относительно непродолжительный период их наблюдения.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.03.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(1):103–11. DOI: 10.1002/ehf.30
- Fietze I, Laharnar N, Obst A, Ewert R, Felix SB, Garcia C et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. *Journal of Sleep Research*. 2019;28(5):e12770. DOI: 10.1111/jsr.12770
- Butt M, Dwivedi G, Khair O, Lip GYH. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology*. 2010;139(1):7–16. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.05.021
- Tyurin V.P., Savchuk O.V., Proskurnova V.V., Dobrikov E.A., Kulagina A.M. Obstructive sleep apnea as an independent predictor of cardiovascular mortality. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2020;15(2):126–8. [Russian: Тюрин В.П., Савчук О.В., Проскурнова В.В., Добриков Е.А., Кулагина А.М. Синдром обструктивного апноэ сна, как независимый предиктор сердечно-сосудистой смертности. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова*. 2020;15(2):126–8]. DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.95.30.022
- Evlampieva L.G., Yaroslavskaya E.I., Kharats V.E. Relationships between obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular risk factors. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(1):58–65. [Russian: Евлампиева Л.Г., Ярославская Е.И., Харац В.Е. Взаимосвязь синдрома обструктивного апноэ сна и факторов сердечно-сосудистого риска. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(1):58–65]. DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-1-58-65
- Mentz RJ, Fiuzat M. Sleep-Disordered Breathing in Patients with Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2014;10(2):243–50. DOI: 10.1016/j.hfc.2013.10.001
- Kasai T, Bradley TD. Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(2):119–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.08.627
- Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Inflammation: Proof of Concept Based on Two Illustrative Cytokines. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(3):459. DOI: 10.3390/ijms20030459
- Sozer V, Kutnu M, Atahan E, Caliskaner Ozturk B, Hysi E, Cabuk C et al. Changes in inflammatory mediators as a result of intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *The Clinical Respiratory Journal*. 2018;12(4):1615–22. DOI: 10.1111/crj.12718
- Bayés-Genis A, González A, Lupón J. ST_2 in Heart Failure: The Lungs Claim Their Contribution. *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(12):e005582. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005582
- Najjar E, Faxén UL, Hage C, Donal E, Daubert J-C, Linde C et al. ST_2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2019;53(1):21–7. DOI: 10.1080/14017431.2019.1583363
- Dalal JJ, Digrajk A, Das B, Bansal M, Toomu A, Maisel AS. ST_2 elevation in heart failure, predictive of a high early mortality. *Indian Heart Journal*. 2018;70(6):822–7. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.08.019
- Richards AM. ST_2 and Prognosis in Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(19):2321–3. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2164
- Aimo A, Vergaro G, Passino C, Ripoli A, Ky B, Miller WL et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(4):280–6. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.010
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):e147–239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019
- McCarthy CP, Januzzi JL. Soluble ST_2 in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2018;14(1):41–8. DOI: 10.1016/j.hfc.2017.08.005
- Zile MR, Jhund PS, Baicu CF, Claggett BL, Pieske B, Voors AA et al. Plasma Biomarkers Reflecting Profibrotic Processes in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: Data From the Prospective Comparison of ARNI With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9(1):e002551. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002551
- Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P et al. High-Sensitivity ST_2 for Prediction of Adverse Outcomes in Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(2):180–7. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223
- Gabrylska A, Kuna P, Antczak A, Białasiewicz P, Panek M. IL-33 Mediated Inflammation in Chronic Respiratory Diseases – Understand-

- ing the Role of the Member of IL-1 Superfamily. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:692. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00692
20. Bajwa EK, Mebazaa A, Januzzi JL. ST₂ in Pulmonary Disease. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(7):44B-47B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.040
21. Vasyuk Yu.A., Kopeeva M.V., Korneeva O.N. Recommendations for quantifying the structure and function of heart chambers. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;17(3):1-28. [Russian: Васюк Ю.А., Копеева М.В., Корнеева О.Н. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2012;17(3):1-28]
22. Frantz RP, Farber HW, Badesch DB, Elliott CG, Frost AE, McGoon MD et al. Baseline and Serial Brain Natriuretic Peptide Level Predicts 5-Year Overall Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2018;154(1):126-35. DOI: 10.1016/j.chest.2018.01.009
23. Avan A, Tavakoly Sany SB, Ghayour-Mobarhan M, Rahimi HR, Tajfard M, Ferns G. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. *Journal of Cellular Physiology*. 2018;233(11):8508-25. DOI: 10.1002/jcp.26791
24. Tugcu A, Guzel D, Yildirimturk O, Aytakin S. Evaluation of Right Ventricular Systolic and Diastolic Function in Patients with Newly Diagnosed Obstructive Sleep Apnea Syndrome without Hypertension. *Cardiology*. 2009;113(3):184-92. DOI: 10.1159/000193146
25. Kotsiou OS, Gourgoulanis KI, Zarogiannis SG. IL-33/ST₂ Axis in Organ Fibrosis. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:2432. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02432
26. Ragusa R, Cabiati M, Guzzardi MA, D'Amico A, Giannessi D, Del Ry S et al. Effects of obesity on IL-33/ST₂ system in heart, adipose tissue and liver: study in the experimental model of Zucker rats. *Experimental and Molecular Pathology*. 2017;102(2):354-9. DOI: 10.1016/j.yexmp.2017.03.002
27. Brodovskaya T.O., Grishchenko O.O., Grishina I.F., Peretolchina T.F. Features of heart remodeling in patients with obstructive sleep apnea syndrome and its comorbid association with obesity in the context of the senilism concept. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;4:27-34. [Russian: Бродовская Т.О., Грищенко О.О., Гришина И.Ф., Перетолчина Т.Ф. Особенности ремоделирования сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и его коморбидной ассоциацией с ожирением в контексте концепции раннего старения. *Российский кардиологический журнал*. 2019;4:27-34]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-27-34
28. Vianello E, Dozio E, Tacchini L, Frati L, Corsi Romanelli MM. ST₂/IL-33 signaling in cardiac fibrosis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2019;116:105619. DOI: 10.1016/j.bio-cel.2019.105619
29. Sharim J, Daniels LB. Soluble ST₂ and Soluble Markers of Fibrosis: Emerging Roles for Prognosis and Guiding Therapy. *Current Cardiology Reports*. 2020;22(6):41. DOI: 10.1007/s11886-020-01288-z