

DOI: 10.18087/cardio.2498

Копьева К. В., Тепляков А. Т., Гракова Е. В., Солдатенко М. В., Огуркова О. Н., Ахмедов Ш. Д. ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», НИИ кардиологии, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а

# Роль нового биомаркера ST2 в оценке ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Ключевые слова: растворимый ST2-рецептор, ишемическая болезнь сердца, ремоделирование миокарда, реваскуляризация миокарда, сердечная недостаточность, прогнозирование

Ссылка для цитирования: Копьева К.В., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Солдатенко М.В., Огуркова О.Н., Ахмедов Ш.Д. Роль нового биомаркера ST2 в оценке ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология. 2018;58(S10):33–43

#### Резюме

IСель. Изучение роли растворимого ST2 (sST2) в оценке ремоделирования миокарда  $\Lambda Ж$  и оценка его прогностической значимости в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) в течение 12 месяцев после реваскуляризации миокарда у больных ИБС с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. Материалы и методы. В исследование включено 55 пациентов (42 мужчины) с ИБС и ХСН I–III ФК (по NYHA) с ФВ  $\Lambda$ Ж 63 [59;65] % в среднем возрасте 65 [58;69] лет, которым было запланировано проведение реваскуляризации миокарда. Всем пациентам выполнялась ЭхоКГ оценка показателей миокардиального стресса и ремоделирования миокарда. Содержание sST2 до проведения реваскуляризации миокарда определяли иммуноферментным методом. *Результаты.* В 1-ю группу включены пациенты с гиперэкспрессией (≥35 нг/мл) sST2 (n=26, sST2–43,75 нг/мл), во 2-ю – больные с уровнем экспрессии sST2 <35 нг/мл (n=29, sST2-25,8 нг/мл). Установлено, что у пациентов 1-й группы ФВ ЛЖ была меньше на 5,8% (р=0,017) в сравнении с пациентами 2-й группы. Сердечно-сосудистое сопротивление в 1-й группе на 6,7% (р=0,022) превышало данный показатель пациентов 2-й группы. У пациентов 1-й группы показатели миокардиального стресса, по сравнению со 2-й группой, были больше на 8,2% (p=0,026) в систолу и на 7,8% (p=0,027) в диастолу. В течение 12 месяцев после проведения реваскуляризации миокарда в 1-й группе неблагоприятные ССС развивались значительно чаще (р=0,006) и составляли 67,59% случаев, а у пациентов 2-й группы – 17,24% случаев. По данным корреляционного анализа установлена взаимосвязь уровней sST2 с ЭхоКГ показателями структурно-функционального состояния  $\Lambda$ Ж (р<0,05): отрицательная связь с  $\Phi B \Lambda \mathcal{K}$  (r= - 0,301) и конечной систолической эластичностью (r= - 0,346); положительная связь с конечно-систолическим объемом (r=0,453), конечно-диастолическим объемом (r=0,396), конечно-систолическим размером (r=0,373), конечно-диастолическим размером (r=0,288), сердечно-сосудистым сопротивлением (r=0,286) и массой миокарда ЛЖ (r=0,346). Заключение. У больных ИБС с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ повышенный уровень sST2 коррелирует с маркерами структуры и функции  $\Lambda$ Ж. Установлена взаимосвязь миокардиального стресса и процессов ишемического ремоделирования миокарда с уровнями sST2 у пациентов с ИБС и ХСН.

Kop'eva K. V., Teplyakov A. T., Grakova E. V., Soldatenko M. V., Ogurkova O. N., Ahmedov Sh. D. Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science, Cardiology Research Institute, Kievskaya 111a, Tomsk 634012

Role of ST2 biomarker for the evaluation of myocardial remodeling in patients with ischemic heart failure with preserved ejection fraction

KEYWORDS: SOLUBLE ST2 RECEPTOR, CORONARY HEART DISEASE,
MYOCARDIAL REMODELING, MYOCARDIAL REVASCULARIZATION, HEART FAILURE, PREDICTION

For citation: Kop'eva K. V., Teplyakov A. T., Grakova E. V., Soldatenko M. V., Ogurkova O. N., Ahmedov Sh. D. Role of ST2 biomarker for the evaluation of myocardial remodeling in patients with ischemic heart failure with preserved ejection fraction. Kardiologiia. 2018;58(S10):33–43

#### SUMMARY

Aim. 1) To study the role of soluble ST2 (sST2) in evaluation of left ventricular (LV) myocardial remodeling and 2) to evaluate the predictive value of sST2 for development of adverse cardiovascular events (CVE) during 12 months following myocardial revascularization in patients with ischemic heart disease (IHD) and chronic heart failure (CHF) with preserved LV ejection fraction (EF). Materials and methods. The study included 55 patients (42 men) with IHD and NYHA FC I–III CHF with LV EF 63 [59; 65] % aged 65 [58; 69] who were scheduled for myocardial revascularization. Echocardiographic evaluation of myocardial stress and myocardial remodeling indexes was performed for all patients. Content of sST2 was measured using enzyme immunoassay. Results. Group 1 included patients with sST2 overexpression (≥35 ng/ml) (n=26; sST2−43.75 ng/ml) and group 2 − patients with the sST2 expression <35 ng/ml (n=29; sST2−25.8 ng/ml). LV EF was lower by 5.8% (p=0.017) in group 1 than in group 2. Cardiovascular resistance was



6.7% higher (p=0.022) in group 1 than in group 2. Indexes of myocardial stress were higher by 8.2% (p=0.026) during systole and by 7.8% (p=0.027) during diastole in group 1 compared with group 2. During 12 months following myocardial revascularization, the incidence of adverse CVEs was significantly higher in group 1 (67.59% of cases, p=0.006) than in group 2 (17.24% of cases). Levels of sST2 correlated with EchoCG indexes of LV structure and function (p<0.05): sST2 inversely correlated with LV EF (r= -0.301) and end systolic elasticity (r= -0.346); and positively correlated with end systolic volume (r=0.453), end diastolic volume (r=0.396), end systolic dimension (r=0.373), end diastolic dimension (r=0.288), cardiovascular resistance (r=0.286), and LV myocardial mass (r=0.346). Conclusion. In IHD patients with CHF and preserved LV EF, increased levels of sST2 were correlated with markers of LV structure and function. The study showed an interrelationship between myocardial stress and processes of myocardial ischemic remodeling and sST2 levels in patients with IHD and CHF.

Термин «ремоделирование сердца» стал использоваться, начиная с 80-х годов прошлого века для обозначения структурно-геометрических изменений ЛЖ, развивающихся после ИМ [1]. В настоящее время этот термин применяется в более широком смысле и означает комплекс морфологических и функциональных изменений, происходящих в сердце в ответ на повреждение миокарда [2]. Структурные изменения в сердце развиваются у больных ИБС в результате повторяющихся эпизодов ишемии, у больных с ИМ вследствие некроза участков функционирующего миокарда, при воспалительных процессах, хронической перегрузке сердца объемом или давлением и при других поражениях миокарда [3].

В соответствии с парадигмой сердечно-сосудистого континуума, в рамках которой логично отражается цепь взаимосвязанных событий, инициированных множеством ФР, приводящих к развитию заболеваний сердца и сосудов, ремоделированию ЛЖ отводится ключевая роль в механизмах прогрессирования ХСН вплоть до терминальной стадии поражения сердца и смертельного исхода [4–8]. Так, в соответствии с консенсусом, принятым Международным форумом по ремоделированию сердца, понятие «ремоделирование сердца» может быть определено, как изменение экспрессии генома, молекулярные, клеточные и интерстициальные сдвиги, которые проявляются изменением размера, формы и функции сердца после его повреждения [9].

Молекула ST2 является одним из основных биомаркеров, сигнализирующих о наличии и тяжести неблагоприятного ремоделирования сердца и фиброзирования ткани, которые возникают при ИМ, ОКС или прогрессировании СН [10]. ST2 (Growth STimulation expressed gene 2, стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2, известный также как IL1RL1 и Supression of tumorigenicity 2) – член семейства рецепторов интерлейкина-1, выполняет важную роль в регуляции иммунного и противовоспалительного ответов [11]. Белок ST2 имеет 2 изоформы, напрямую вовлеченные в развитие ССЗ: растворимая циркулирующая в кровотоке форма (sST2) и мембран-связанная форма рецептора. В сердце ST2 играет биологическую роль во врожденном иммунном процессе, задействован он и в сердечном сигнальном пути, который в норме обеспечивает кардиозащитный

эффект при повышении давления или растяжении миокарда [12, 13].

С другой стороны, в настоящее время одним из наиболее доступных и информативных методов для определения размеров, объемов и сократительной функции ЛЖ является трансторакальная ЭхоКГ [1]. Вместе с тем работ, посвященных комплексной оценке ремоделирования миокарда в научной литературе мало, и они направлены на изучение sST2 в оценке постинфарктного ремоделирования миокарда, где определение его уровня позволяет прогнозировать риск развития дезадаптивного ремоделирования с большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с N-концевым мозговым нарийуретическим пропептидом (NT-proBNP) [14]. Роль sST2 в оценке ремоделирования миокарда у больных ХСН ишемического генеза с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ), перенесших реваскуляризацию, остается пока малоизученной.

Целью исследования явились изучение взаимосвязи уровней sST2 с ЭхоКГ параметрами ремоделирования  $\Lambda Ж$  и оценка его прогностической значимости в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда  $\Lambda Ж$  в течение 12 месяцев после эндоваскулярной или прямой реваскуляризации миокарда.

#### Материалы и методы

Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом (протокол №93 заседания Комитета НИИ кардиологии по биомедицинской этике от 25 мая 2012 г). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: 1) наличие ИБС с ишемическим и/или постинфарктным ремоделированием ЛЖ с компенсированной после подбора адекватной терапии ХСН; 2) планируемая или перенесенная коронарная реваскуляризация; 3) ФВ ЛЖ ≥45% (несмотря на то, что экспертами Американского колледжа кардиологии/Американской ассоциации сердца по ведению СН диапазон ФВ ЛЖ от 41 до 49% рассматривается в качестве пограничного, этот диапазон по характеристикам, лечению и прогнозу пока относится к СНсФВ). Критерии исключения из исследования: 1) выраженная артериальная гипертензия: АД >180/110 мм рт. ст.;





### Высокоселективный В 1 - адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами



О Эффективное снижение АД²



Хорошая переносимость²



**Благоприятное воздействие** на метаболические показатели<sup>3</sup>



АГ-артериальная гипертензия, ИБС-ишемическая болезнь сердца, ХСН-хроническая сердечная недостаточ

Небилет® Краткая инструкция по применению препарата Небилет<sup>®</sup> МНН: небиволол. Фармакотерапевтическая группа: селективный блокатор В1 - адренорецепторов. Показания к применению: артериальная гипертензия; ИБС: профилактика приступов стенокардии напряжения; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии). Способ применения и дозы: внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Средняя суточная, доза для лечения АГ и ИБС – 2,5 – 5 мг/сут. Максимальная суточная доза –10 мг/сут. Препарат Небилет<sup>®</sup> может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с дру гими антигипертензивными средствами.





применяться как в монотерапии, так и в сочетании с дру гими антигипертензивными средствами.

Лечение ХСН необходимо начинать с медленного увеличения дозы до а состижения 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 действующему веществу или к любому компоненту препарата; острая сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием): выраженная артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт ст); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная блокада 2 и 3 степ. (без наличия искусственного водителя ритма); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин); кардиогенный шок; феохромоцитома Свез одновременного применения альфа-адреноблокаторов; метаболический ацидоз; тяжелые нарушения функции печени; брорихоспазна обронхислама в анамнезе; тяжелые облитерирующие заболевания периферических сосудов («перемежающая хромота», синдром Рейно); миастения; депрессия; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). С осторожностью: почечная недостаточность; сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе; псориаз; ХОБЛ; АВ-блокада 1 степ.; стенокардия Принцметала (вазоспастическая); возраст старше 75 лет. Побочные эффекты: (частые; более подробную информацию см. в инструкции препарата): со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, слабость, парестезии. Со стороны ЖКТ: тошнота, запор, диарея. Со стороны ССС: частых нет (нечасто: брадикардия, острая сердечная недостаточность, АВ-блокада, ортостатическая гипотензия, сидром Рейно).

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет П N011417/01 от 03.04.11 с внесенными изменениями от 04.06.12 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 Б Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 http://www.berlin-chemie.ru

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет<sup>е</sup> П N011417/01 от 03.04.11 с внесенными изменениями от 04.06.12 Одобрено 01.2018 RU\_Neb\_1\_2018



2) систолическая артериальная гипотония <80 мм рт. ст.; 3) атрио-вентрикулярная блокада III степени; синдром слабости синусового узла; 4) массивная тромбоэмболия легочной артерии с выраженной легочной гипертензией; 5) менее 6 мес. после перенесенных острых коронарных или цереброваскулярных событий; 7) тяжелое течение бронхиальной астмы, хроническая обструктивная болезнь легких; 8) декомпенсированный СД; тяжелая печеночная или почечная недостаточность; 9) существенные поражения клапанного аппарата сердца (недостаточность митрального, трикуспидального или аортального клапанов >3-й степени).

Сердечную недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ диагностировали на основании:

- симптомов СН, данных специальных методов исследования, подтверждающих диагноз (рентгенография грудной клетки, натрийуретические пептиды);
- ΦB ΛЖ ≥50%;
- ЭхоКГ критериев нарушения диастолической функции ЛЖ [15].

В исследование было включено 55 больных (42 из них мужчины) ИБС с ХСН І–ІІІ ФК (по NYHA) и ФВ ЛЖ 63 [59; 65] %, средний возраст составил 65 [58; 69] лет. У 50 (91%) больных ФВ ЛЖ была  $\geq$ 50%, в остальных 5 (9%) случаях она составляла 45–49%. Клинико-демографическая и лабораторная характеристики пациентов на момент включения в исследование представлены в таблице 1. По частоте использования лекарственных препаратов для лечения ИБС с ХСН группы значимо не различались. Терапия, принимаемая пациентами на момент включения в исследование, соответствовала современным рекомендациям [15].

Определение содержания sST2 в сыворотке крови в условиях in vitro проводилось методом иммуноферментного анализа (ELISA) до выполнения реваскуляризации миокарда. Был использован коммерческий набор фирмы Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов средняя нормальная концентрация sST2 составляет 18 нг/мл, а концентрации выше 35 нг/мл свидетельствует о сильном повышении риска госпитализации или смерти [16]. В связи с этим в зависимости от уровня экспрессии sST2 пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу включено 26 человек с повышенным уровнем экспрессии ST2 (≥35 нг/мл), во 2-ю – 29 больных с уровнем экспрессии ST2 <35 нг/мл. Концентрация sST2 в сыворотке крови у больных 1-й группы составляла 43,75 нг/мл, а 2-й – 25,8 нг/мл (p<0,00001).

У пациентов оценивали состояние внутрисердечной гемодинамики с анализом систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, показателей миокардиального стресса и ремоделирования миокарда по данным трансторакальной ЭхоКГ. Структуры сердца визуализировали при В- и М- ска-

нировании по общепринятой методике [5, 17]. При анализе ЭхоКГ показателей ремоделирования миокарда  $\Lambda$ Ж оценивали линейные размеры сердца (измерения на базальном, среднем и верхушечном уровнях): толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в систолу и диастолу; толщину задней стенки  $\Lambda$ Ж (ТЗС  $\Lambda$ Ж) в систолу и диастолу; толщину передней стенки в систолу и диастолу; толщину боковой стенки в систолу и диастолу; передне-задний размер  $\Lambda$ Ж в систолу и диастолу; перегородочно-боковой размер  $\Lambda$ Ж в систолу и диастолу.

Ряд показателей рассчитывали по формулам [1].

- 1. Конечный диастолический объем  $\Lambda \mathcal{K}$  (КДО  $\Lambda \mathcal{K}$ ) =  $(7 \times \text{КДД}^3)/(2,4 + \text{КДД})$ ; КДД конечное диастолическое давление.
- 2. Конечный систолический объем  $\Lambda \mathbb{K} (KCO \Lambda \mathbb{K}) = (7 \times KC \Delta^3) / (2,4 + KC \Delta);$   $KC \Delta -$  конечное систолическое давление.
- 3. Ударный объем  $\Lambda Ж$  (УО  $\Lambda Ж$ ) = КДО  $\Lambda Ж$ -КСО  $\Lambda Ж$ ;
- 4. Масса миокарда (ММ) ЛЖ = 0,8× (1,04× [(КДР+МЖП+3СЛЖ)<sup>3</sup>-КДР<sup>3</sup>])+0,6 (формула ASE).
- s. ФВ ЛЖ = (КДО-КСО)/КДО×100 (%).
- 6. Индекс сферичности (ИС) (отношение диаметра круга с площадью, равной площади полости ЛЖ, измеренной в 4-камерной проекции, к длинной оси ЛЖ). ИС определялось как отношение поперечного размера ЛЖ к его длинной оси: ИС в систолу = конечный систолический размер (КСР)/продольный размер ЛЖ в систолу; ИС в диастолу = конечный диастолический размер (КДР)/продольный размер ЛЖ в диастолу.
- Миокардиальный стресс ЛЖ (МС) характеризует силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ и является количественным отражением величины пред- и постнагрузки ЛЖ. В конце диастолы он выражает преднагрузку, в конце систолы постнагрузку.
   МС в систолу = САД×КСР/ТЗС ЛЖ в систолу × (1 + (ТЗ ЛЖ в систолу/КСР));
   МС в диастолу = ДАД×КДР/ТЗС ЛЖ в диастолу × (1 + (ТЗ ЛЖ в диастолу/КДР)) в дин/см².
- 8. В качестве показателя, отражающего взаимосвязь систолической функции ЛЖ с особенностями его геометрии, предложен интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР), рассчитываемый как отношение ФВ к ИС в диастолу соответственно. Интегральный диастолический индекс ремоделирования (ИДИР) = DeecT/ИС в диастолу, где DeecT время замедления Е-потока раннего наполнения.
- Эффективная артериальная жесткость (Ea) = КСД/УО.
- 10. Конечная систолическая эластичность  $\Lambda Ж$  (Es) =  $KC\Delta/KCO$ .

Таблица 1. Клинико-демографическая и лабораторная характеристика больных, Me [Q25; Q75]

Показатель	1-я группа, n=26 (ST2 ≥35 нг/ма)	2-я группа, n=29 (ST2 <35 нг/мл)	p	
Возраст, годы	65 [58; 69]	65 [57; 70]	0,839	
Муж/Жен, абс. (%)	21 (80,8)/5 (19,2)	21 (72,4)/8 (27,6)	0,681	
ΦK XCH (NYHA)	1 (3,8)	1 (3,4)	0,914	
II ΦK XCH (NYHA)	14 (53,8)	21 (72,4)	0,178	
III ΦK XCH (NYHA)	11 (42,4)	7 (24,1)	0,182	
ИМ в анамнезе, абс. (%)	17 (65,4)	9 (31,0)	0,110	
Q-ИМ в анамнезе, абс. (%)	15 (57,7)	7 (24,1)	0,020	
Постинфарктная аневризма ЛЖ, абс. (%)	6 (15,4)	-	-	
Перенесенная реваскуляризация миокарда, абс. (%)	12 (46,2)	12 (41,4)	0,922	
Нарушение ритма сердца, абс. (%)	8 (30,7)	7 (24,1)	0,629	
Нарушения углеводного обмена, абс. (%)	5 (19,2)	4 (13,8)	0,549	
Глюкоза, ммоль/л	6,10 [5,60; 6,50]	5,65 [5,35; 6,25]	0,163	
Общий XC, ммоль/л	4,93 [4,32; 5,61]	4,38 [3,97; 5,08]	0,291	
Триглицериды, ммоль/л	1,65 [1,27; 1,90]	1,45 [1,11; 2,12]	0,880	
XC ЛПНП, ммоль/л	3,18 [2,78; 3,82]	2,45 [1,95; 3,16]	0,775	
XC ЛПВП, ммоль/л	1,05 [0,96; 1,14]	1,14 [0,85; 1,31]	0,061	
Креатинин, мкмоль/л	89,0 [83,0; 98,0]	81,5 [76,0; 92,0]	0,133	

XC  $\Lambda\Pi H\Pi$  – XC  $\Lambda$ ипопротеидов низкой плотности, XC- $\Lambda\Pi B\Pi$  – XC  $\Lambda$ ипопротеидов высокой плотности.

У 29 (52,7%) пациентов по результатам коронароангиографии диагностировали стенозы ≥3 коронарных артерий (КА). Всем больным выполнена коронарная реваскуляризация: посредством стентирования КА (n=43; 78,2%) и коронарного шунтирования (n=12; 21,8%).

Неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, зарегистрированными в течение 12 месяцев наблюдения, считали: смерть от сердечно-сосудистых причин, прогрессирование ХСН на 1 и более ФК (по результатам теста 6-мин ходьбы), прогрессирование коронарного атеросклероза, рестеноз стента/шунта, повторное эндоваскулярное или хирургическое вмешательство, развитие

желудочковой экстрасистолии IV и V градаций по Lown, фибрилляции предсердий.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ STATISTICA 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали двусторонние статистические критерии: критерий Манна-Уитни при сравнении двух независимых групп и критерий Вилкоксона при сравнении двух зависимых переменных. Для поиска взаимосвязей между переменными применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена. Анализ частоты наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых

**Таблица 2.** Результаты сравнительного анализа структурно-функционального состояния  $\Lambda Ж$  на момент включения в исследование в зависимости от уровня sST2, Me [Q25; Q75]

Показатель	1-я группа, n=26 (ST2 ≥35 нг/мл)	2-я группа, n=29 (ST2 <35 нг/ма)	Δ, %	p Mann-Whitney U Test	
ФВ ЛЖ, %	60,5 [49,0;64,0]	64 [62,0;65,0]	+5,8	0,017	
КСР, мм	35,57 [33,0; 42,0]	33,0 [31,0; 34,0]	-7,2	0,003	
КДР, мм	52,0 [50,0; 57,0]	50,6 [47,0; 52,0]	-2,7	0,017	
ММ ЛЖ, г	212,13 [198,1; 262,3]	198,60 [179,8; 215,0]	-6,4	0,007	
КСО, мл	50,5 [43,0; 71,0]	40,0 [36,0; 44,0]	-20,8	<0,0001	
КДО, мл	123,5 [116,0; 159,0]	110,0 [99,0; 123,0]	-10,9	0,003	
Es	2,30 [1,64; 3,0]	2,75 [2,55; 3,16]	+19,6	0,004	
CCC	0,60 [0,55; 0,92]	0,56 [0,53; 0,61]	-6,7	0,022	
МС в диастолу, дин/см <sup>2</sup>	156,49 [142,06; 164,70]	144,35 [133,31; 149,97]	-7,8	0,027	
МС в систолу, дин/см <sup>2</sup>	166,18 [157,11; 187,54]	152,48 [147,29; 162,50]	-8,2	0,026	
ИСИР	103,27 [87,5; 116,07]	110,52 [106,56; 114,28]	+7	0,034	

Es – конечная систолическая эластичность; ИСИР – интегральный систолический индекс ремоделирования; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; ММ  $\Lambda$ Ж – масса миокарда  $\Lambda$ Ж; МС – миокардиальный стресс; ССС – сердечно-сосудистое сопротивление.



событий в группах проводили с помощью метода Каплана-Майера. Для выявления предикторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий использовали ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Значимым считали значение площади под ROC-кривой, превышающее 0,70. Данные представляли в виде медианы (Ме) и квартильного интервала (Q25-Q75 – 25-й и 75-й процентили). Критический уровень значимости р для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

#### Результаты

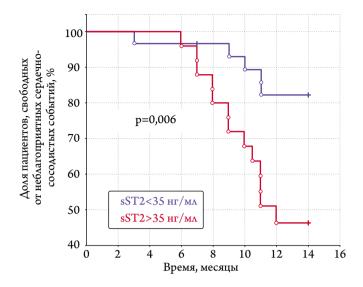
На момент включения в исследование по возрасту, факту курения, отягощенному семейному анамнезу, частоте нарушения углеводного обмена и перенесенного ИМ группы, исследуемые в зависимости от уровня экспрессии sST2, были сопоставимы. Вместе с тем установлено, что в 1-й группе с повышенным уровнем экспрессии sST2 было больше (p<0,020) больных, перенесших Q-ИМ, при этом только в данной группе течение ИМ осложнялось развитием постинфарктной аневризмы  $\Lambda X$ .

По исходным ЭхоКГ данным выявлено, что у пациентов 1-й группы ФВ ЛЖ на 5,8% (р=0,017) была меньше, чем во 2-й группе. Масса миокарда у пациентов 1-й группы на 6,4% (р=0,007) превышала таковую по сравнению с пациентами 2-й группы. Как видно из представленных в таблице 2 данных, у больных с гиперэкспрессией sST2, по сравнению с пациентами с физиологическими уровнями sST2, наблюдались более выраженные нарушения систолической и диастолической функции сердца. Сердечно-сосудистое сопротивление у больных 1-й группы на 6,7% (р=0,022) превышало данный показатель во 2-й группе. У пациентов 1-й группы показатели МС в систолу на 8,2% (p=0,027) и диастолу на 7,8% (p=0,026) преобладали над таковыми во 2-й группе. ИСИР в группе с повышенным уровнем sST2 был значимо (p=0,034) меньше на 7% по сравнению с пациентами с физиологическим уровнем экспрессии sST2.

По данным корреляционного анализа установлена взаимосвязь ЭхоКГ показателей структурно-функционального состояния  $\Lambda$ Ж с уровнями sST2: слабая отрицательная корреляционная связь с  $\Phi$ В  $\Lambda$ Ж (r=-0,301, p=0,008) и конечной систолической эластичностью (Es, r=-0,346, p=0,012), слабая положительная – с размерами и объемами полостей  $\Lambda$ Ж (KCO, r=0,453, p<0,0001; K $\Delta$ O, r=0,396, p=0,003; KCP, r=0,373, p=0,002; K $\Delta$ P, r=0,288, p=0,023), сердечно-сосудистым сопротивлением (r=0,286, p=0,041) и MM  $\Lambda$ Ж (r=0,346, p=0,025).

Частота наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12-месяцев проспективного наблюдения в зависимости от уровня экспрессии sST2

Рисунок 1. Частота наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов в зависимости от уровня экспрессии sST2 (анализ по Каплану-Майеру)

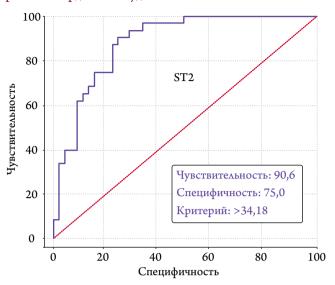


представлена в таблице 3. В целом, по результатам анализа по Каплану-Майеру в группе с повышенным уровнем sST2 кумулятивная частота наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составляла 69,23% и значительно превышала (p=0,006) таковую у пациентов с «нормальным» уровнем экспрессии sST2-17,24% (рис. 1).

**Таблица 3.** Частота наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев проспективного наблюдения, абс (%)

	Число пациентов			
Показатель	1-я группа, n=26 (ST2 ≥35 нг/мл)	2-я группа, n=29 (ST2 <35 нг/мл)		
Рецидив стенокардии	9 (34,6)	3 (10,3)		
Повторная реваскуляризация миокарда:	8 (38,5)	3 (10,3)		
Прогрессирование коронарного атеросклероза	3 (11,5)	3 (10,3)		
Рестеноз стента/шунта Этапное стентирование	3 (11,5) 2 (7,7)	_		
Окклюзия коронарного шунта без выполнения повторной реваскуляризации	1 (3,8)	-		
Прогрессирование ХСН (по результатам теста 6-мин ходьбы)	3 (11,5)	1 (3,5)		
Фибрилляция предсердий	2 (7,7)	-		
Желудочковая экстра- систолия IV–V градаций	2 (7,7)	1 (3,5)		
Смертельный исход Q-ИМ	2 (7,7) 1 (3,8)	<u>-</u> -		
Прогрессирование XCH в раннем послеопе-	1 (3,8)			
рационном периоде после				
коронарного щунтиро- вания				

**Рисунок 2.** ROC-анализ показателей чувствительности и специфичности стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по значениям sST2



С целью выявления возможности ассоциации sST2 с характером течения ХСН после 12-месячного наблюдения больные ретроспективно были разделены на 2 группы: группа A (n=36) – пациенты с благоприятным течением XCH и группа Б (n=19) – пациенты с неблагоприятным течением патологии. Установлено, что у пациентов с неблагоприятным течением ХСН (группа Б) исходно уровень sST2 в сыворотке крови был выше на 35,4% (р<0,0001) и составлял 38,17 [34,63; 47,12] нг/мл, а в группе А – 28,19 [23,05; 43,75] нг/мл. По данным ROC-анализа установлено, что уровень sST2 ≥34,86 нг/мл (чувствительность – 91,7% при специфичности – 70,6%; AUC - 0,82; p<0,0001) можно рассматривать в качестве маркера развития неблагоприятных сердечнососудистых событий в течение 12 месяцев после выполнения реваскуляризации миокарда (рис. 2).

При анализе изучаемых ЭхоКГ показателей (ФВ ЛЖ, КДР, КСР, толщина МЖП и ЗСЛЖ, МС, ИСИР, ИДИР, сердечно-сосудистое сопротивление, пик Е – раннего и пик А – позднего диастолического наполнения, Еа и Еѕ) выявлено, что на момент включения в исследование группы больных с благоприятным и неблагоприятным течением ХСН были сопоставимы (табл. 4). Однако в группе с неблагоприятным течением ХСН КСО превышал на 13,6% (р=0,007) данный показатель в группе с благоприятным течением, КДО был больше на 8,7% (р=0,004) в группе Б в сравнении с группой А. ММ ЛЖ в группе с неблагоприятным течением ХСН превышала данный показатель в группе Б на 10% (р=0,008).

У пациентов группы Б через 12 месяцев после реваскуляризации миокарда динамика показателей свидетельствовала о тенденции к развитию дезадаптивного ремоделирования, что проявлялось увеличением (p=0,041)

КДР на 2%, КСО на 7,6% и КДО на 18,7%, а также явным снижением (p=0,045) ФВ  $\Lambda$ Ж на 5%. Данные результаты свидетельствуют о том, что показатели систолической и диастолической функции  $\Lambda$ Ж при неблагоприятном течении ХСН в группе Б прогрессивно ухудшались, в отличие от таковых в группе A.

#### Обсуждение

Увеличение числа больных ИБС с ХСН, относящихся к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, поднимает проблему выбора оптимальной тактики ведения данной когорты. Определение уровней кардиобиомаркеров у пациентов с ХСН используется для стратификации риска, выбора курса лечения и мониторинга его эффективности. В то время как натрийуретические пептиды (BNP, NT-proBNP) помогают врачу поставить диагноз СН пациентам с клиническими проявлениями, в ряде исследований [18-20] подтверждается высокоточная прогностическая роль sST2 в качестве аддитивного маркера (особенно у бессимптомных пациентов). Кроме этого, уровень sST2 не зависит от таких факторов, как возраст, пол, ИМТ, фибрилляция предсердий, анемия, сердечная и почечная недостаточность в анамнезе [19, 20].

В соответствии с парадигмой сердечно-сосудистого континуума развитию ремоделирования ЛЖ отводится важная роль в механизмах прогрессирования ХСН вплоть до терминальной стадии поражения сердца и смертельного исхода [4–8]. При этом ИБС составляет примерно половину случаев развития ХСН и включает гетерогенных пациентов с высокой склонностью к дезадаптивному ремоделированию желудочков и клинически неблагоприятному исходу [21]. Несмотря на оптимальную медикаментозную терапию и технологически усовершенствованное лечение, у большинства пациентов, страдающих ХСН, наблюдаются прогрессирующая дисфункция ЛЖ, ухудшение симптомов и развитие жизнеугрожающих аритмий [22]. В дальнейшем это приводит к комплексным структурным и функциональным нарушениям кардиомиоцитов и межклеточного матрикса, что способствует увеличению полости ЛЖ и его дисфункции (дезадаптивное ремоделирование).

Неблагоприятные последствия дезадаптивного постинфарктного ремоделирования  $\Lambda X$  хорошо известны. Тот факт, что прогрессирующая дилатация полости  $\Lambda X$  после острого M имеет неблагоприятное прогностическое значение, был подтвержден результатами Фрамингемского исследования [23]. Вместе с тем дезадаптивному ремоделированию  $\Lambda X$  также способствует возрастание MC вследствие MEC, который отражает истинную гемодинамическую нагрузку на сердечную мышцу и повышается, несмотря на увеличение MM  $\Lambda X$ , а значит, у данной



**Таблица 4.** Динамика показателей структурно-функционального состояния  $\Lambda X$  в процессе 12-месячного проспективного наблюдения в зависимости от характера течения XCH, Me [Q25; Q75]

	Исходно			Через 12 месяцев						
Показатель	Благо- приятное течение (n=36)	Неблаго- приятное течение (n=19)	Δ, %, 2-3	p Mann- Whitney U Test	Благо- приятное течение (n=36)	Неблаго- приятное течение (n=19)	Δ, %, 6-7	p Mann- Whitney U Test	Δ, %, 2-6	Δ, %, 3-7
sST2, нг/мл	28,19 [23,05; 43,75]	38,17 [34,63; 47,12]	+35,4	<0,0001	-	-	-	-	-	-
ФВ ЛЖ, %	63,0 [61,0; 65,0]	63,0 [54,0; 64,0]	0	0,258	64,0 [63,0; 65,0]	60,0 [51,5; 64,0]	-6,3	0,005	+1,56	-5*
КДР, см	5,0 [4,8; 5,2]	5,2 [5,1; 5,4]	+4	0,075	5,0 [4,8; 5,2]	5,3 [4,95; 5,7]	+6	0,004	0	+2*
ММ ЛЖ, г	195,14 [179,90; 214,99]	214,63 [205,02; 246,73]	+10	0,008	194,64 [179,54; 211,53]	214,71 [188,93; 271,41]	+10,3	0,007	-0,3	+0,04
КСО, мл	40,5 [37,0; 45,0]	46,0 [43,0; 63,0]	+13,6	0,007	40,5 [36,0; 44,0]	49,5 [43,0; 70,0]	+22,2	0,009	0	+7,6
КДО, мл	115,0 [100,0; 123,0]	125,0 [118,0; 129,0]	+8,7	0,004	110,0 [101,0; 118,0]	148,39 [136,53; 155,87]	+35	0,008	-4,54	+18,7*

<sup>\*</sup> – Межгрупповые статистически значимые (p-value <0,05) различия в исходном периоде и при контрольном обследовании.

категории больных сохраняется риск дальнейшего прогрессирования дезадаптивного ремоделирования ЛЖ и, как следствие, прогрессирование ХСН [24]. Мы установили, что у больных с гиперэкспрессией sST2 по сравнению с больными с физиологическим уровнем sST2 в исходном периоде диагностировались более низкая ФВ ЛЖ, более высокие показатели КДО и КСО, а через 12 месяцев проспективного наблюдения после реваскуляризации миокарда выявлялось дальнейшее прогрессирование дилатации полостей сердца и увеличение показателей МС. У больных с физиологическим содержанием sST2 наблюдалось развитие обратного ремоделирования (или адаптивного ремоделирования), проявлявшееся тенденцией к увеличению ФВ ЛЖ на 1,56% и уменьшению КДО на 4,5%.

Для дезадаптивного ремоделирования характерны прогрессирующая дилатация полости ЛЖ с переходом к более гемодинамически невыгодной сферической форме, истончение стенок ЛЖ, рост диастолического и систолического МС. Так, в группе больных с гиперэкспрессией sST2 диагностировали в 6 (15,38%) случаях постинфарктную аневризму ЛЖ небольших размеров, что не привело к значительному снижению ФВ ЛЖ, но сопровождалось увеличением экспрессии sST2 и более неблагоприятным течением ХСН ишемического генеза.

В исследовании Дылевой Ю.А. с соавт. (2015) установлено, что уровень sST2 коррелирует с показателями систолической и диастолической дисфункции ЛЖ у больных в госпитальном периоде после перенесенного ИМ [14]. Такие же закономерности мы выявили и в отношении пациентов с ХСН ишемического генеза в течение 12 месяцев после реваскуляризации миокарда. В частности, получены данные, что уровень sST2 коррелирует

с показателями систолической и диастолической дисфункции  $\Lambda \mathcal{K}$ :  $\Phi B \Lambda \mathcal{K}$ , конечной систолической эластичностью, КСО и КДО.

Также выявлена взаимосвязь между МС и процессами ишемического ремоделирования миокарда и уровнями циркулирующего sST2 у пациентов с ИБС и ХСН. Изначально между двумя исследованными группами наблюдались значимые различия между ФВ ЛЖ, размерами и объемами полостей ЛЖ, показателями МС, что отразилось и на результатах динамического наблюдения. У пациентов 1-й группы наблюдалось ухудшение показателей систолической дисфункции ЛЖ в отличие от больных 2-й группы. В дальнейшем у пациентов ИБС с XCH с гиперэкспрессией sST2 проявились существенные особенности структурно-геометрического ремоделирования ЛЖ. Важно, что критерии диагностики неблагоприятного ремоделирования ЛЖ, как правило, предшествуют структурно-геометрическому ремоделированию за 15-43 месяца, что может быть использовано для своевременной фармакологической коррекции [25].

Примечательно, что у больных с низкой ФВ ЛЖ доказана высокая прогностическая ценность маркеров миокардиального повреждения (кардиоспецифичные тропонины) и маркеров биомеханического стресса (натрийуретические пептиды, копептин, адреномедуллин), тогда как для пациентов с СНсФВ ведется активный поиск таких маркеров [26]. При этом современными требованиями к оценке риска являются максимальная индивидуализация и точность [27]. Такая персонификация риска позволяет определить наиболее уязвимых пациентов, в отношении которых наиболее оправдана тактика мониторинга и интенсификации терапевтических вмешательств.

## НАСТАЛО ВРЕМЯ ЮПЕРИО®



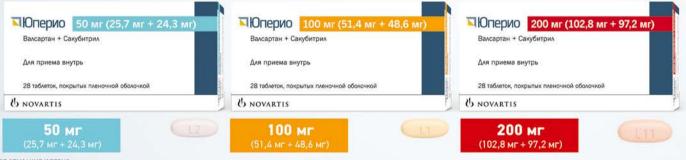
- Доказанная положительная динамика качества жизни пациентов\*1,2
- 20% снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации<sup>5\*1</sup>
- Представитель нового класса препаратов АРНИ1,3



Надмолекулярный комплекс Валсартан + Сакубитрил

#### Показания к применению

Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.



**КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРИО** Валсартан+сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг РУ № ЛП-003532.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор. NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов). XCH – хроническая сердечная недостаточность \* По сравнению с эналаприлом у пациентов с XCH со сниженной фракцией выброса. § Госпитализация в связи с ухудшением сердечной недостаточности

1. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993—1004. 2. Lewis et al. Circulation 2015;132:A17912. 3. Лечение болезней сердца. В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава, С.В. Моисеев. Москва: 000 «Издательство «Медицинское информационное



000 «Новартис Фарма»

125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3. Тел.: +7 495 967 12 70, факс: +7 495 967 12 68 www.novartis.ru



Благодаря своей функциональной роли sST2 изучался при различных ССЗ (ИМ и СН). Этот биомаркер недавно был включен в европейские и американские руководства по лечению ХСН [16]. Последние исследования показали, что циркулирующие уровни sST2 коррелируют с клиническими проявлениями ХСН, ФВ ЛЖ, содержанием ВNР и NT-ргоВNР. При проведении многофакторного анализа Кокса, включавшего несколько установленных клинических и биохимических прогностических переменных, sST2 оставался независимым предиктором смертности и обладал большей прогностической значимостью, чем натрийуретические пептиды [25, 28].

В исследовании MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes) было показано, что у пациентов с повышенным уровнем sST2, перенесших ИМ, в течение 30 дней после этого события риск развития СН или смертельного исхода оказался выше в 4 и 3 раза соответственно по сравнению с пациентами с физиологическими уровнями биомаркера [29]. По результатам исследования Socrates T. с соавт. (2010), пациенты с острой СН и гиперэкспрессией sST2 имеют в 17 раз более высокий риск повторной госпитализации и в 3 раза более высокий риск смерти [30]. Наши данные не противоречат результатам указанных исследований: частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с уровнем sST2 ≥ 35 нг/мл была в 4 раза больше по сравнению с пациентами с его физиологическим содержанием.

Уровень экспрессии sST2 не только подтверждает воспалительный механизм развития XCH, но и отражает активность системной воспалительной реакции по мере прогрессирования заболевания. Полученные нами данные позволяют отнести sST2 к важным биомаркерам как развития и прогрессирования XCH, так и прогнозирования отдаленных неблагоприятных исходов. В частности, установлено, что у пациентов с неблагоприятным течением XCH исходный уровень sST2 в сыворотке крови превышал на 35,4% (р<0,0001) данный показатель

в группе А и составлял 38,17 [34,63;47,12] нг/мл и 28,19 [23,05;43,75] нг/мл соответственно.

Учитывая тот факт, что в группе с гиперэкспрессией sST2 частота Q-ИМ была значительно выше, оценено влияние перенесенного в анамнезе Q-ИМ и наличие аневризмы  $\Lambda$ Ж на частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. По результатам анализа по Каплан-Майеру не выявлено различий по частоте наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от данных факторов (p=0,078 и p=0,067 соответственно).

Следует учитывать, что именно гиперэкспрессия sST2 в комплексе с более низкой ФВ  $\Lambda$ Ж (p=0,017), более высокими КДО (p=0,003) и КСО (p<0,0001) являются маркерами высокого риска прогрессирования СН и увеличения показателей МС. Наши данные согласуются с результатами исследования EPHESUS (Eplerenone Post – Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study), включавшего пациентов с постинфарктной желудочковой дисфункцией (ФВ  $\Lambda$ Ж <40%), где было также показано, что неблагоприятное ремоделирование  $\Lambda$ Ж у пациентов с низким уровнем sST2 отмечалось реже по сравнению с группой больных с гиперэкспрессией sST2 [13].

Таким образом, показано, что у больных ИБС с СНсФВ уровни sST2 коррелируют с маркерами структуры и функции  $\Lambda$ Ж, установлена взаимосвязь МС и процессов ишемического ремоделирования миокарда с уровнями sST2 у больных ИБС с СНсФВ. Концентрация sST2 может рассматриваться в качестве предиктора развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с XCH ишемического генеза с сохраненной ФВ  $\Lambda$ Ж.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при написании данной статьи.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- 2. Буховец И. А., Ворожцова И. Н., Лавров А. Г., Гракова Е. В., Сазонова С. И., Ахмедов Ш. Д. и др. Клеточная кардиомиопластика в хирургическом лечении больных ИБС и постинфарктным кардиосклерозом: результаты 3-летнего наблюдения. Сибирский медицинский журнал (г Томск). 2011;26, (4–1):51–8. [Bukhovets I. L., Vorozhtsova I. N., Lavrov A. G., Grakova E. V., Sazonova S. I., Akhmedov Sh. D. et al. Cell cardiomyoplasty in the surgical treatment of patients with coronary artery disease and postinfarction cardiosclerosis: results of the three-years observation. Siberian medical journal (Tomsk). 2011;26 (4-1):51–8.]
- 3. Тепляков А. Т., Тарасов Н. И., Торим Ю. Ю., Крылов А. Л., Кривонос Д. С., Рыбальченко Е. В. Сравнительная оценка антиишемической эффективности коронарного стентирования у больных ИБС со сниженной ФВ ЛЖ и консервативной медикаментозной терапии. Сибирский медицинский журнал (г Томск). 2008;23 (1-2):5–10. [Teplyakov A. T., Tarasov N. I., Torim Y. Y., Krylov A. L., Krivonosov D. S., Rybalchenko Ye. V. Comparative assessment of coronary stenting anti-ischemic efficacy in patients having ischemic heart disease with low left ventricular ejection fraction and drug treatment. Siberian medical journal (Tomsk). 2008;23 (1-2):5–10.]
- Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J et al. The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes: Part I: Pathophysiology and Clinical Trial Evidence (Risk Factors Through Stable Coronary Artery Disease). Circulation. 2006;114 (25):2850–70. DOI:10.1161/CIR-CULATIONAHA. 106.655688

- Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Сердечно-сосудистый континуум. Журнал СН. 2002;3 (1):7–11. [Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu. The cardiovascular continuum. Russian Heart Failure Journal. 2002;3 (1):7–11.]
- Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца. Журнал СН. 2002;3 (4):190–5. [Ageev F. T., Ovchinnikov A. G. Diastolic dysfunction as a manifestation of heart remodeling. Russian Heart Failure Journal. 2002;3 (4):190–5.]
- Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological Ventricular Remodeling: Mechanisms: Part 1 of 2. Circulation. 2013;128 (4):388–400. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 113.001878
- Тепляков А.Т., Калюжин В.В. Ремоделирование сердца: связь с развитием систолической и диастолической дисфункцией. Коронарная и СН: коллективная монография под общей редакцией РС Карпова Томск: STT. 2005;229–32. [Teplyakov A.T., Kaluzhin V.V. Heart remodeling: relationship with the development of systolic and diastolic dysfunction. in Coronary and heart failure: a collective monograph. edited by R. S. Karpov. Tomsk: STT, 2005. P. 229–232.]
- Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. J Am Coll Cardiol. 2000;35 (3):569–82. PMID:10716457
- Скворцов А. А., Протасов В. Н., Нарусов О. Ю., Кошкина Д. Е., Осмоловская Ю. Ф., Кузнецова Т. В. и др. Растворимый рецептор подавления туморогенности 2-го типа против копептина: прямое сравнение значения определения новых биомаркеров для прогноза у больных с декомпенсированной СН. Кардиология. 2017;17 (9):20–33. [Skvortsov A. A., Protasov V. N., Narusov O. Yu., Koshkina D. E., Osmolovskaya Yu. F., Kuznetzova T. V., Masenko V. P., Tereschenko S. N. Head to Head Comparison of Suppression of Tumorogenicity 2 and Copeptin Significance for Prognosis of Patients After Acute Heart Failure Decompensation. Kardiologiia. 2017;57 (9):20–33.] DOI:10.18087/cardio. 2017.9.10028
- 11. Broch K, Ueland T, Nymo SH, Kjekshus J, Hulthe J, Muntendam P et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. European Journal of Heart Failure. 2012;14 (3):268–77. DOI:10.1093/eurjhf/hfs006
- Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. Circulation. 2002;106 (23):2961–6. PMID:12460879
- Weir RAP, Miller AM, Murphy GEJ, Clements S, Steedman T, Connell JMC et al. Serum Soluble ST2. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55 (3):243–50. DOI:10.1016/j. jacc. 2009.08.047
- 14. Дылева Ю.А., Груздева О.В., Акбашева О.Е., Учасова Е.Г., Федорова Н.В., Чернобай А.Г. и др. Значение стимулирующего фактора роста ST2 и NT-ргоВNР в оценке постинфарктного ремоделирования сердца. Российский Кардиологический Журнал. 2015;20 (12):63—71. [Dyleva Yu.A., Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Uchasova E.G., Fedorova N.V., Chernobay A.G. et al. Significance of stimulating growth factor st2 and nt-probnp in assessment of postinfarction remodeling of the heart. Russian Journal of Cardiology. 2015;12:63—71.]
- 15. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. Журнал Сердечная Недостаточность. 2013;14 (7):379–472. [Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Koroteev A. V., Mareev Yu. V., Ovchinnikov A. G. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision) Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013. Russian Heart Failure Journal. 2013;14 (7):379–472.] DOI:10.18087/rhfj. 2013.7.1860
- 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 re-

- port of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62 (16):e147–239. DOI:10.1016/j. jacc. 2013.05.019
- 17. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. European Heart Journal Cardiovascular Imaging. 2015;16 (3):233–71. DOI:10.1093/ehjci/jev014
- Kim M-S, Jeong T-D, Han S-B, Min W-K, Kim J-J. Role of Soluble ST2 as a Prognostic Marker in Patients with Acute Heart Failure and Renal Insufficiency. Journal of Korean Medical Science. 2015;30 (5):569. DOI:10.3346/jkms. 2015.30.5.569
- Januzzi JL, Pascual-Figal D, Daniels LB. ST2 Testing for Chronic Heart Failure Therapy Monitoring: The International ST2 Consensus Panel. The American Journal of Cardiology. 2015;115 (7):70B-75B. DOI:10.1016/j. amjcard. 2015.01.044
- Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, Belcher A, De Berardinis B, Motiwala S et al. Head-to-Head Comparison of Serial Soluble ST2, Growth Differentiation Factor-15, and Highly-Sensitive Troponin T Measurements in Patients With Chronic Heart Failure. JACC: Heart Failure. 2014;2 (1):65–72. DOI:10.1016/j. jchf. 2013.10.005
- Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, Takeya M, Takeshita A, Egashira K et al. Hypertensive Myocardial Fibrosis and Diastolic Dysfunction: Another Model of Inflammation? Hypertension. 2004;43 (4):739–45. DOI:10.1161/01. HYP. 0000118584.33350.7d
- Glezeva N, Baugh JA. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. Heart Failure Reviews. 2014;19 (5):681–94. DOI:10.1007/s10741-013-9405-8
- Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. Circulation. 1994;90 (4):1786–93. PMID:7923663
- Хайрутдинова Г. М., Галявич А. С. Диагностические критерии ремоделирования ΛЖ у больных после перенесенного ИМ с зубцом Q. Практическая медицина. 2011;4 (52):75–9. [Khairutdinova G. M., Galyavich A. S. Diagnostic criteria for left ventricular remodeling in patients after myocardial infarction with Q waves. Practical medicine. 2011;4 (52):75–9.]
- Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, van Kimmenade RRJ, Januzzi JL. Serum Levels of the Interleukin-1 Receptor Family Member ST2, Cardiac Structure and Function, and Long-Term Mortality in Patients With Acute Dyspnea. Circulation: Heart Failure. 2009;2 (4):311–9. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE. 108.833707
- Eschalier R, Fertin M, Fay R, Bauters C, Zannad F, Pinet F et al. Extracellular Matrix Turnover Biomarkers Predict Long-Term Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction: Insights From the REVE-2 Study. Circulation: Heart Failure. 2013;6 (6):1199–205. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE. 113.000403
- Giannessi D. Multimarker approach for heart failure management: Perspectives and limitations. Pharmacological Research. 2011;64 (1):11–24. DOI:10.1016/j. phrs. 2011.03.006
- Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL. Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in Patients With Acute Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2008;52 (18):1458–65. DOI:10.1016/j. jacc. 2008.07.042
- 29. Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, Kudinova AY, Scirica BM, Sabatine MS et al. Role of ST2 in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome in the MERLIN-TIMI 36 Trial. Clinical Chemistry. 2012;58 (1):257–66. DOI:10.1373/clinchem. 2011.173369
- 30. Socrates T, DeFilippi C, Reichlin T, Twerenbold R, Breidhardt T, Noveanu M et al. Interleukin family member ST2 and mortality in acute dyspnoea: ST2 as a predictor of mortality in dyspnoeic patients. Journal of Internal Medicine. 2010;268(5):493–500. DOI:10.1111/j.1365-2796.2010.02263.x

Материал поступил в редакцию 21/05/2018