

Тимошкова И. А.¹, Лакман И. А.^{1,2}, Плотникова М. Р.¹, Мустафина И. А.¹,
Щекин В. С.¹, Камалова А. И.¹, Кунаккулова З. Т.¹, Беленков Ю. Н.³,
Хабарова Н. В.³, Цай Б.⁴, Загидуллин Н. Ш.¹

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Уфа, Россия

² Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ Харбинский медицинский университет, Харбин, Китай

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОНЦЕНТРАЦИИ СЫВОРОТОЧНОГО БИОМАРКЕРА sST2 ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С СОХРАНЕННОЙ И СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА: РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТААНАЛИЗА

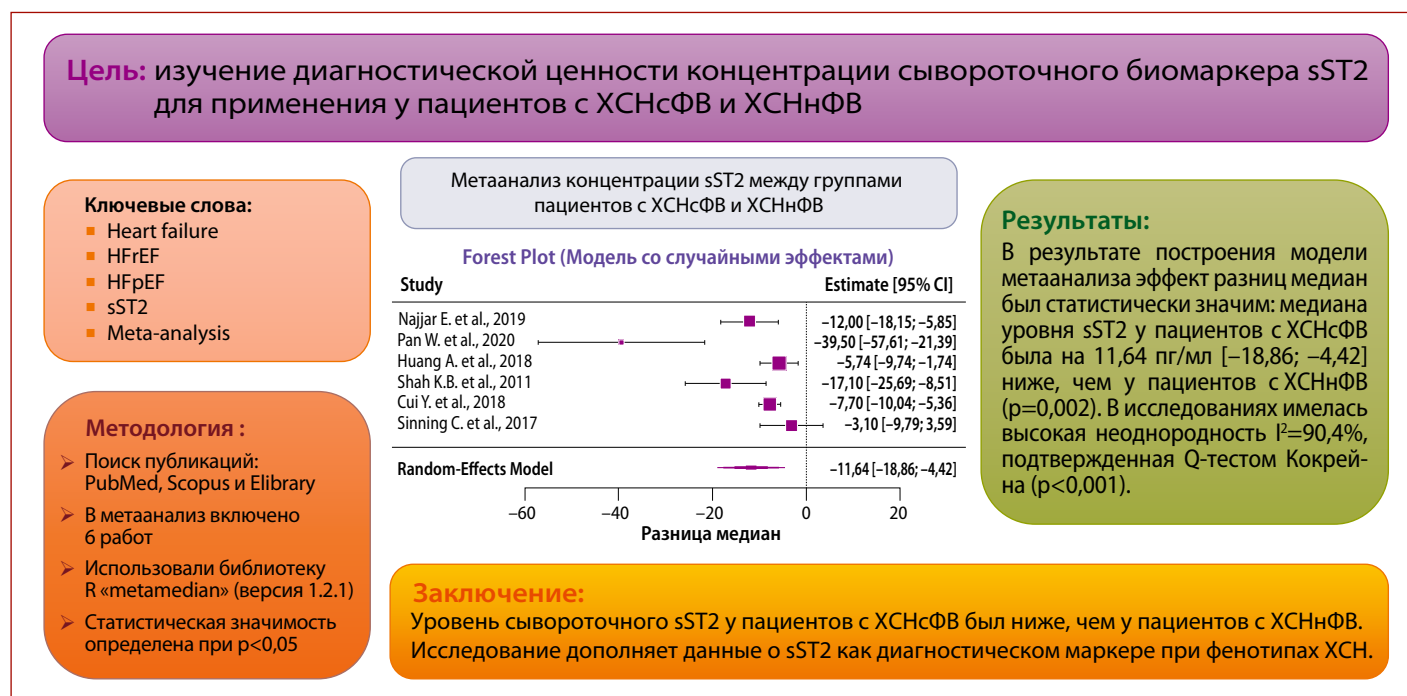
Цель	Оценка диагностической ценности концентрации сывороточного биомаркера sST2 для применения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) и пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ).
Материал и методы	Проводили поиск литературы согласно протоколу PRISMA в базах PubMed, Elibrary и Scopus. Ключевыми словами на английском языке служили следующие: heart failure, HFrEF, HFpEF, sST2 и аналогичные. Оценку риска предвзятости исследований проводили согласно протоколу ROBINS-I. В качестве основной меры эффекта рассматривали разность медиан. В качестве модели метаанализа использовали модель со случайными эффектами, и их однородность проверяли на основе критерия Кокрейна.
Результаты	На первом этапе определено 2 611 статей, из которых на последнем этапе осталось 7 статей, из них после оценки риска, согласно протоколу ROBINS-I, осталось 6. В результате построения модели метаанализа эффект разниц медиан был статистически значимым: медиана значения sST2 у пациентов с ХСНсФВ была на 11,64 [–18,86; –4,42] пг/мл меньше, чем у пациентов с ХСНнФВ (p=0,002).
Заключение	Уровень sST2 в сыворотке крови у пациентов с ХСНсФВ был ниже, чем у пациентов с ХСНнФВ. Исследование дополняет данные о sST2 как о диагностическом маркере при разных фенотипах ХСН.
Ключевые слова	Сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; sST2; метаанализ
Для цитирования	Timoshkova I. A., Lakman I. A., Plotnikova M. R., Mustafina I. A., Shchekin V. S., Kamalova A. I. et al. Diagnostic Value of Serum Biomarker sST2 Concentration in Chronic Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction: Results of a Meta-Analysis. <i>Kardiologiya</i> . 2026;66(4):16–24. [Russian: Тимошкова И. А., Лакман И. А., Плотникова М. Р., Мустафина И. А., Щекин В. С., Камалова А. И. и др. Диагностическая значимость концентрации сывороточного биомаркера sST2 при хронической сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной и сниженной фракцией выброса: результаты метаанализа. <i>Кардиология</i> . 2026;66(4):16–24].
Автор для переписки	Тимошкова Инна Александровна. E-mail: inna_timoshkova@mail.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – «это клинический синдром, характеризующийся постоянными или предшествующими симптомами (одышка, повышенная утомляемость, отеки голеней и стоп) и признаками (повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, периферические отеки) вследствие нарушения структуры и/или функции сердца, приводящего к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке и/или увеличению уровней натрийуретических пептидов» [1]. Заболеваемость и смертность, связанные с ХСН, растут во всем мире, и это стало одной из ключевых проблем

здравоохранения [2]. Согласно исследованию ожидается, что к 2050 г. распространенность ХСН превысит 50% мирового населения [3].

В классификации, согласно российским рекомендациям, ХСН разделяется на ХСН со сниженной (ХСНнФВ), умеренно сниженной (ХСНунФВ) и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) [1, 4]. ХСНнФВ и ХСНсФВ имеют различия как в инициации, так и в динамике заболевания. Если для ХСНнФВ характерны наличие ишемической болезни сердца (ИБС) и особенно перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета,

Центральная иллюстрация. Результаты метаанализа диагностической значимости концентрации сывороточного биомаркера sST2 у пациентов с ХСНсФВ и ХСНнФВ



хронической болезни почек, миокардитов, а также преобладание пациентов мужского пола, то для ХСНсФВ – пожилой возраст, женский пол, наличие ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронической болезни почек, хронической обструктивной болезни легких, анемии, заболеваний печени, синдрома ночного апноэ во сне, подагры и опухолевых заболеваний.

Показана ведущая роль сывороточных биомаркеров в диагностике и оценке прогноза при ХСН. В частности, N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) является одним из основных маркеров в диагностике и оценке тяжести степени ХСН, помимо клинических симптомов и показателей эхокардиографии, особенно в отсутствие признаков систолической дисфункции левого желудочка [1]. Белок sST2 (soluble suppression of tumorigenicity 2) – член семейства рецепторов интерлейкина-1, участвует в регуляции иммунного и противовоспалительного ответов. Существует две основные изоформы белка: трансмембранная ST2L и растворимая циркулирующая в крови sST2. Лигандом для sST2 служит интерлейкин-33 (IL-33). В зависимости от ко-стимулирующих факторов IL-33 может действовать как про- или противовоспалительный цитокин [5]. Сигнальный путь IL-33/ST2L представляет собой активируемую механическим растяжением миокарда кардиопротекторную систему фибробластов и кардиомиоцитов [6]. Повреждение миокарда или механическое воздействие стимулирует высвобождение sST2, который, конкурируя с мембранным рецептором ST2L за связывание с интерлейкином-33, подавляет эффекты, вызванные взаимодействием

IL-33/ST2L, так что избыток sST2 может способствовать фиброзу, гипертрофии миокарда и ремоделированию желудочков. Другими источниками sST2 служат эндотелиальные клетки аорты и коронарных артерий, а также иммунные Т-клетки [7, 8]. Показано значение маркера sST2 в определении отдаленного прогноза для пациентов, перенесших как инфаркт миокарда, так и COVID-19 [9, 10].

С 2013 г. оценка уровня sST2 входит в рекомендации ACC/АНА (Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца) по диагностике и лечению СН как дополнительный компонент стратификации риска при ХСН (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B) [11]. Корреляция между повышенным уровнем sST2 и увеличением смертности и тяжести заболевания при ХСН делает его перспективным маркером для оценки прогноза в отдаленном периоде. В то же время отсутствует понимание значения этого маркера для каждого из фенотипов ХСНсФВ и ХСНнФВ. Кроме того, имеются расхождения в различных публикациях в отношении преобладания sST2 в каждом из двух фенотипов [12–14].

Цель

Цель метаанализа: оценка диагностической ценности концентрации сывороточного биомаркера sST2 для применения у пациентов с ХСНсФВ и ХСНнФВ.

Материал и методы

Основной исследовательский вопрос, для ответа на который проводили поиск литературы: «Есть ли значимые различия в отношении биомаркера sST2 у пациен-

тов с ХСНсФВ и ХСНнФВ?». Для ответа на этот узкий исследовательский вопрос проводили поиск литературы согласно протоколу PRISMA. Базами поиска служили PubMed, Elibrary и Scopus. Для поиска источников литературы в международной базе данных Scopus использовали библиотеку в R «rscopus» (версия 0.9.0). Первичный отбор проводили по полям Title и Abstract с использованием в связках ключевых слов операторов OR и AND. Так как целью метаанализа является исследование ассоциаций уровня sST2 у пациентов с ХСНсФВ и ХСНнФВ, то для отбора подходят когортные и рандомизированные исследования. Языками поиска в базах данных являлись английский, в базе Elibrary – русский и английский. Период публикаций ограничивался глубиной в 15 лет. Ключевыми словами служили следующие: («heart failure» OR «HFrEF» OR «heart failure with reduced ejection fraction» OR «heart failure reduced ejection fraction» OR «reduced ejection fraction» OR «reduced left ventricular ejection fraction» OR «HFrEF» OR «preserved ejection fraction» OR «heart failure with preserved ejection fraction» OR «heart failure preserved ejection fraction» OR «preserved left ventricular ejection fraction») AND («ST2» OR «sST2» OR «Soluble suppression of tumorigenicity 2» OR «Soluble suppression of tumorigenicity-2» OR «soluble ST2»). Пример поискового запроса приведен в дополнительной таблице Д1 (см. в дополнительных материалах на сайте издания). Рассматривались обсервационные и рандомизированные клинические исследования. Для этого в базе данных PubMed выбирали соответствующий фильтр, а в системах Scopus и Elibrary это требование проверяли вручную на основе анализа резюме и задания критерия при поиске. После первичного отбора проверяли наличие доступа к полному тексту статьи. На втором этапе проводили ручной отбор публикаций независимо друг от друга два автора – эксперты-кардиологи без возможности совместного совещания, в случае разногласий учитывалось мнение третьего автора.

Критериями отбора публикаций служили следующие:

1. Дизайн исследования: проспективные и ретроспективные обсервационные исследования с участием пациентов (когортные исследования, исследования случай–контроль и перекрестные исследования), рандомизированные клинические исследования.
2. Установленный диагноз ХСНсФВ или с ХСНнФВ.
3. Уровни sST2 в сыворотке крови для ХСНсФВ и ХСНнФВ.

Критериями отклонения публикаций служили:

1. Нерелевантные или дублирующие друг друга исследования.
2. Обзоры, отчеты о клинических случаях, тезисы докладов, комментарии, редакционные статьи, материалы конференций.

3. Исследования на животных.
4. Отсутствие полного текста статей или недостаточное количество исходных данных.

Статистическая обработка полученных данных

Для оценки согласия мнений экспертов при отборе публикаций рассчитывали каппу Коэна по формуле:

$$k_k = \frac{(P_o - P_e)}{(1 - P_e)},$$

где P_o – наблюдаемое согласие экспертов, равное отношению числа публикаций, про которые оба эксперта дали согласованные ответы «Да» или «Нет», к общему числу публикаций, P_e – ожидаемое согласие экспертов, определяемое как:

$$P_e = \frac{(YY + YN)(YY + NY) + (NN + YN)(NN + NY)}{N^2},$$

где YY – число публикаций, которые оба эксперта отобрали; NN – число публикаций, которые оба эксперта забраковали; YN – число публикаций, которые первый эксперт отобрал, а второй отклонил; NY – число публикаций, которые второй эксперт одобрил, а первый отклонил. Для расчета использовали библиотеку R «irr».

Так как конечной целью настоящего исследования был метаанализ, подразумевающий количественный анализ различий, то на третьем этапе из отобранных публикаций выбирали те, которые удовлетворяли соответствующим требованиям: был известен объем обеих групп исследования (с сохраненной и сниженной ФВ), были известны медианы и межквартильные размахи либо сами квартили значений биомаркеров для каждой группы.

Особенность анализа сравнения уровней биомаркеров состоит в том, что они не подчиняются нормальному распределению и, соответственно, исключают возможность применения традиционных статистических процедур метаанализа, построенных на основе сравнения средних значений и стандартных отклонений. В настоящем исследовании применялись методы метаанализа медиан, появившиеся сравнительно недавно (2020 г.) и описанные впервые в работе S. McGrath и соавт. [15]. В качестве основной меры эффекта здесь рассматривается разность медиан, при этом для оценки дисперсии разности медиан используется ее асимптотическая оценка. Строили два варианта моделей метаанализа: с фиксированными эффектами, предполагая однородность эффектов, и со случайными эффектами, предполагая неоднородность эффектов, но их подчинение одному распределению вероятностей с едиными параметрами. Выбор между моделями проводили на основе меры неоднородности результатов отобранных исследований I^2 , в случае если $I^2 > 50\%$, то выбиралась модель со случайными эффектами. Вес исследования в модели рассчитывали как обратную величину к дисперсии эффекта каждого исследования.

В целом неоднородность результатов проверяли с использованием Q-теста Кокрейна, где нулевой гипотезой служило предположение об однородности. Для оценки публикационной гетерогенности использовали методы R. DerSimonian, N. Laird [16]. Признавали обобщенный эффект разниц медиан, статистически значимо отличный от нуля при $p < 0,05$. Для наглядности эффектов исследования и обобщенного эффекта строили лесовидный график (forest plot). Для метаанализа разниц медиан использовали библиотеку R «metamedian» (версия 1.2.1) [17].

Для оценки наличия риска возникновения систематической ошибки использовали протокол ROBINS-I, применяемый в случае анализа нерандомизированных исследований [18]. Риск возникновения систематической ошибки анализировали с точки зрения 7 доменов: наличие искажающих (смещающих выводы) факторов («конфаундеров») (D1), наличие смещения из-за отбора участников в проводимый анализ (D2), наличие предвзятости выводов из-за классификации вмешательств (D3), риск смещения за счет отклонения от намеченного результата (D4), риск предвзятости за счет наличия пропущенных данных (D5), риск предвзятости, возникающий при измерении результатов (D6), риск предвзятости за счет выбора результатов, включаемых в выводы по исследованию (D7). В качестве весов в выводах по риску предвзятости брали отношение суммарного объема по двум выборкам каждого исследования к общему количеству наблюдений по всем исследованиям. В целях визуализации возможного риска возникновения систематической ошибки отобранных для метаанализа разниц

медиан исследований использовали график «светофора», для построения которого применяли библиотеку в R «robvis». Так как провести традиционные для метаанализа разниц средних тесты Эггера и Бега на риск получения систематического смещения не представляется возможным из-за использования в качестве обобщающего эффекта разницы медиан, то строили лишь воронкообразный график. При построении воронкообразного графика, позволяющего проиллюстрировать наличие возможного смещения с разным уровнем доверия, использовали библиотеку R «metamedian».

Результаты

В результате согласно разработанной стратегии поиска источников отобрали на первом этапе 2611 статей из баз PubMed (883), Scopus (1205) и Elibrary (523), после отбрасывания 592 дубликатов для предварительного скрининга осталось 2019 статей. Для оставшихся 2019 публикаций проводили предварительный скрининг (на основе анализа аннотаций), в результате было отобрано 1966 публикаций (63 публикации не проходили по простым критериям поиска – описание ХСН было вторичным). Из 1966 публикаций к полному тексту был доступ у 1365 статей. На третьем этапе при ручном отборе полных текстов публикаций (1365) независимо двумя экспертами было отобрано без учета пересечений 53 статьи, разногласия в мнениях экспертов были только по 7 публикациям. Каппа Коэна составила $k_k = 0,93$, что свидетельствует о высокой согласованности мнений экспертов в вопросах отбора публикаций. Критериям от-

Рисунок 1. Схема PRISMA отбора исследований для метаанализа различия медиан уровня sST2 у пациентов с ХСН с сохраненной и сниженной фракцией выброса



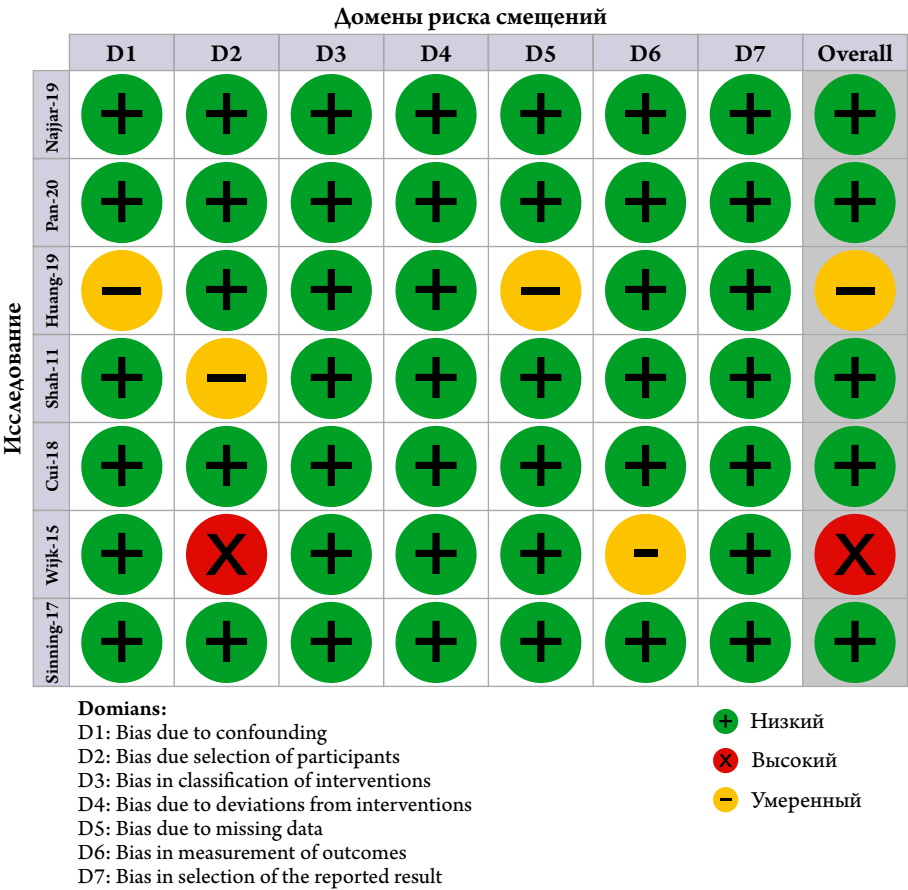
Таблица 1. Данные по объемам и численным характеристикам групп пациентов с ХСН со сниженной и сохраненной фракцией выброса (медиана и межквартильный размах), отобранных для метаанализа исследований

№	Авторы, источник	Год публикации	Группа ХСН с сохраненной ФВ	Группа ХСН со сниженной ФВ
			Объем, медиана, квартильный размах [Q1; Q3]	
1	E. Najjar и соавт. [14]	2019	n=86; 23 [17; 31]	n=86; 35 [23; 52]
2	W. Pan и соавт. [19]	2020	n=60; 13,1 [3; 28]	n=25; 52,6 [28,2; 75,6]
3	A. Huang и соавт. [20]	2018	n=75; 8,7 [5,1; 12,3]	n=44; 14,4 [7,5; 21]
4	K. Shah и соавт. [21]	2011	n=200; 31,7 [23,7; 55,7]	n=90; 48,8 [34,1; 74]
5	Y. Cui и соавт. [22]	2018	n=172; 6,3 [4,96; 8,65]	n=45; 14 [8,1; 16,5]
6	S. Wijk Sanders-van и соавт. [12]	2015	n=413; 37,6 [28,5; 54,7]	n=100; 35,7 [25,6; 52,2]
7	C. Sinning и соавт. [23]	2017	n=70; 26,5 [21,7; 36]	n=38; 29,6 [23,4; 43,3]

браковки из 1365 статей были отсутствие деления пациентов на две группы (ХСНсФВ и ХСНнФВ), наличие воздействия, в результате которого измеряли sST2 в динамике у одной группы, и др. В результате для систематического обзора из 53 статей после согласования разногласий с третьим экспертом было отобрано 46 публикаций. На этапе отбора публикаций для метаанализа обращали внимание на то, что все показатели для его проведения должны быть количественно определены. В результате было отобрано 7 статей, соответствующих условиям проведения метаанализа медиан. На рисунке 1 представлена схема отбора публикаций для проведения метаанализа, выполненного в соответствии с протоколом PRISMA.

Было изучено 7 публикаций [12, 14, 19–23], в том числе 6 когортных и одно рандомизированное контролируемое исследование [12]. Три из них были многоцентровыми, а остальные 4 – одноцентровыми. Всего в исследовании приняли участие 1504 пациента (в том числе 1076 пациентов с ХСНсФВ и 428 пациентов с ХСНнФВ) из Швеции [14], Китая [19, 20, 22], США [21], Швейцарии и Германии [12, 23]. Во всех исследованиях участвовали пациенты с ХСНсФВ и ХСНнФВ. Уровень sST2 определяли с помощью иммуноферментного анализа во всех включенных в метаанализ исследованиях, а наборы для определения sST2 были от трех производителей: Presage® ST2 Assay, QiYi Biological Company, Wuhan Boshide Biological Company. В трех исследованиях изучалась диагностическая ценность sST2 в сыворотке крови для отличия групп ХСНсФВ, ХСНнФВ

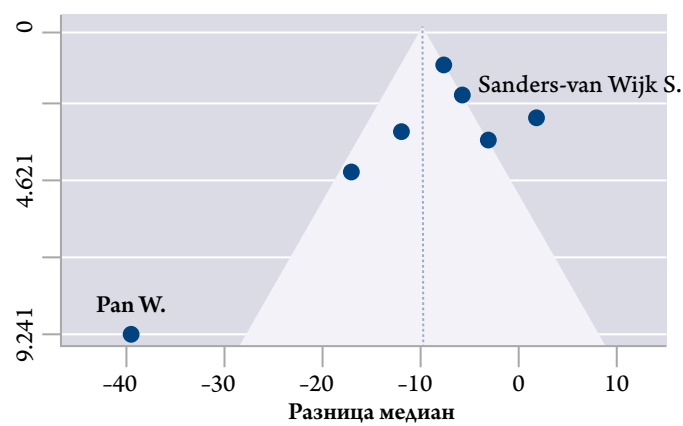
Рисунок 2. График «Светофор» по оценке возможного риска предвзятости в отобранных для метаанализа разниц медиан исследований



Риск смещения, ассоциированный с доменами: D1 – ошибка вследствие влияния вмешивающихся факторов; D2 – ошибка отбора участников; D3 – ошибка вмешательства; D4 – ошибка вследствие отклонений от протокола; D5 – ошибка из-за пропуска данных; D6 – ошибка измерения результатов; D7 – ошибка представления результатов.

от контрольной группы, и также во всех семи исследованиях оценивалась его связь с неблагоприятными исходами у пациентов при сердечной недостаточности с различными фракциями выброса. В таблице 1 приводятся объем групп, медианы и межквартильный размах по уровню sST2 в группах ХСНсФВ и ХСНнФВ по отобранным согласно критериям поиска в 7 исследованиях. Полная характеристи-

Рисунок 3. Воронкообразный график для оценки смещения в эффектах исследований концентрации sST2 в 7 отобранных исследованиях



ка включенных в метаанализ исследований представлена в дополнительной таблице Д2 (см. в дополнительных материалах на сайте издания). Следует отметить, что уровень sST2 был указан в различных единицах измерения, и для осуществления метаанализа все значения были приведены к единым единицам измерения (пикограммы на миллилитр – пг/мл).

Оценка риска возникновения систематической ошибки согласно протоколу ROBINS-I выявила низкие риски во всех рассматриваемых доменах по 4 исследованиям (Е. Najjar и соавт. (2019) [14], W. Pan и соавт. (2020) [19], Y. Cui и соавт. (2018) [22], C. Sinning и соавт. (2017) [23]), общий средний риск был по исследованию А. Huang и соавт. [20] (имелся незначительный риск смещения за счет различий в половом составе

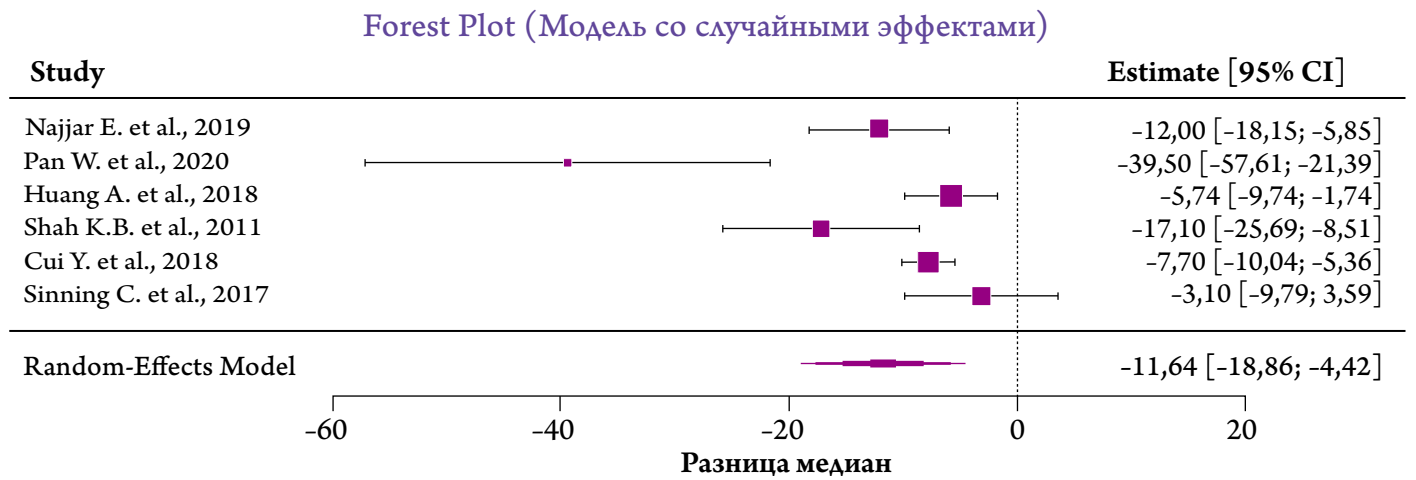
групп исследования ($p=0,019$), риск пропущенных данных (отбор в группы осуществлен по принципу ФВ $<40\%$ и $41\% < \text{ФВ} < 49\%$), в исследовании К. Shah и соавт. (2011) [21] был незначительный риск по домену наличия смещения из-за отбора участников в проводимый анализ. В исследовании S. Sanders-van Wijk и соавт. (2015) [12] отмечен серьезный риск по второму домену – имелось смещение из-за отбора участников в проводимый анализ – отбирались только участники старше 60 лет, также имелся средний риск предвзятости по шестому домену – были ошибки в измерении результативных показателей sST2, информация о чем приводится в тексте статьи. График в виде светофора по оценке риска предвзятости исследований приведен на рисунке 2.

В результате было решено исключить из метаанализа разниц медиан результаты исследования S. Sanders-van Wijk и соавт. (2015) [12]. Такой вывод также согласовывался с предварительно построенными моделями разниц медиан со случайными эффектами с включением всех 7 исследований и оценки риска публикационного смещения по воронкообразному графику (рис. 3), который показал это исследование в виде выброса. Для метаанализа по разницам медиан провести тест Эггера, традиционно используемый для оценки риска предвзятости, не представляется возможным, так как в нем учитываются различия в средних показателях, а не медианах. Воронкообразный график также показал наличие отклонения от общего значения разницы медиан (вертикальная линия на графике, см. рис. 3) у исследования W. Pan и соавт. [19], но указанное исследование было решено оставить для получения обобщающих оценок

Таблица 2. Результаты проведения метаанализа различий концентрации sST2 в группах пациентов с ХСНсФВ и ХСНнФВ

Модель метаанализа	Метрики однородности исследований	Размер эффекта разности медиан, (SE)	Доверительный интервал эффекта	p
Модель со случайными эффектами	$I^2=90,4\%$; $Q=20,9$; $p=0,0008$	-11,641 (3,685)	-18,86; -4,42	0,0016

Рисунок 4. Лесовидный график (forest plot) метаанализа со случайными эффектами для разниц медиан sST2 между группами пациентов с ХСНсФВ и ХСНнФВ



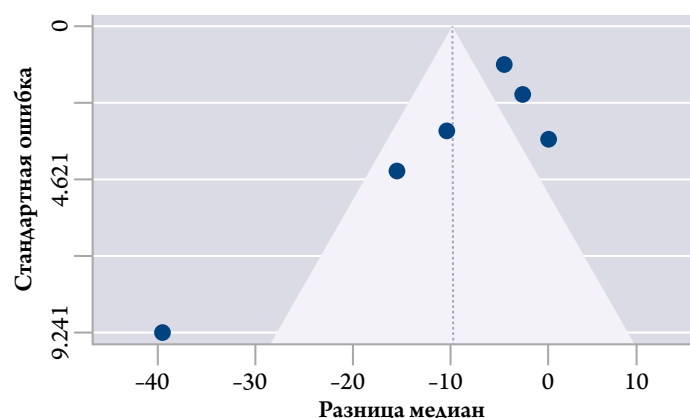
метаанализа: во-первых, отклонение в нижней границе доверительных интервалов воронкообразного графика, во-вторых, исследование имело наименьший вес при вычислении модели метаанализа.

При проведении метаанализа разниц медиан для отобранных в итоге 6 исследований использовалась модель со случайными эффектами, так как среди эффектов sST2 в исследованиях имела высокая неоднородность $I^2=90,4\%$, подтвержденная Q-тестом Кокрейна ($p<0,001$). В результате размер эффекта оказался статистически значимым и отрицательным, т.е., обобщая результаты 6 исследований, можно утверждать, что медиана уровня sST2 у пациентов с ХСНсФВ на 11,64 пг/мл $[-18,86; -4,42]$ ниже, чем медиана уровня sST2 у пациентов с ХСНнФВ. Результаты метаанализа разниц медиан sST2 в группах пациентов с ХСН с сохраненной и сниженной фракцией выброса представлены в таблице 2.

Для наглядности обобщающего эффекта метаанализа со случайными эффектами для разниц медиан sST2 между группами пациентов с ХСНсФВ и ХСНнФВ приведен лесовидный график на рисунке 4. На этом графике размер веса исследования визуализируется в виде квадратики (чем больше вес, тем больше площадь квадрата); в виде усов, исходящих из квадрата, отражены доверительные интервалы оценки. На графике 5 из 6 исследований имели доверительные интервалы при 95% уровне надежности по разнице медиан слева от нуля и только для одного исследования С. Sinning и соавт. (2017) [23] имелось пересечение доверительного интервала эффекта с линией 0.

Результаты метаанализа выявили оставшуюся неоднородность в эффектах разности медиан, однако она существенно снизилась, и учесть ее удалось, в том числе за счет метода случайных эффектов. Наглядность неоднородности отобранных в итоговый метаанализ 6 исследований представлена на воронкообразном графике (рис. 5).

Рисунок 5. Воронкообразный график для оценки смещения в эффектах разниц медиан в концентрации sST2 у ХСНнФВ и ХСНсФВ в отобранных 6 исследованиях



Обсуждение

Растворимый ST2 (sST2) – биомаркер, который является надежным прогностическим маркером у пациентов с ХСН [14, 20–22]. Для прогнозирования смертности у пациентов с ХСН, включая и ХСНнФВ, и ХСНсФВ, предложена шкала риска MAGGIC (глобальной группы метаанализа ХСН) [24]. sST2 служит предиктором как тяжести ХСН, так и прогноза заболевания в отдаленном периоде [25–27]. Показано, что некоторые биомаркеры, такие как тропонин-Т, мозговой натрий-уретический пептид (BNP) или NT-proBNP, а также sST2, повышают эффективность моделей, разработанных для прогнозирования риска неблагоприятных событий у пациентов с ХСН [28, 29]. С. Sinning и соавт. (2017) [23] показали, что sST2 в сочетании с другими биомаркерами, в частности индекс (С-реактивный белок + СРБ + 15-й фактор дифференцировки роста – GDF-15 + sST2/NT-proBNP), значительно улучшает дифференцировку ХСНсФВ от ХСНнФВ. В российских рекомендациях по ХСН в настоящее время отсутствуют указания к использованию sST2 в качестве прогностического маркера, однако имеется ряд публикаций по актуальности указанного маркера в российских исследованиях и обзорах [30, 31].

Учитывая определенное расхождение между преобладающей концентрацией sST2 при ХСНсФВ и ХСНнФВ в разных исследованиях, мы провели метаанализ для сравнения их между собой. Было показано, что уровень сывороточного sST2 у пациентов с ХСНсФВ был статистически значимо ниже, чем у пациентов с ХСНнФВ, на 11,64 пг/мл $[-18,86; -4,42]$. Это потенциально может отражать меньшую степень фиброза миокарда и систолической дисфункции. Действительно, у пациентов с ХСНнФВ гораздо чаще определяется ИБС и особенно ИМ, что может обуславливать данное различие [1]. Результаты метаанализа выявили существенную неоднородность в исследованиях относительно различий медиан sST2 в выборках пациентов с ХСНсФВ и ХСНнФВ. Это может быть вызвано разными протоколами диагностики заболевания и особенностями исследуемых когорт. Тем не менее удалось провести агрегацию разниц медиан и рассчитать общий эффект за счет введения в модель метаанализа случайных эффектов, учитывающих вариабельность результирующих эффектов исследований. Воронкообразный график показал, что только в исследовании С. Sinning и соавт. (2017) [23] не выявили статистически значимую разницу в медианах. В исследовании С. Sinning и соавт. (2017) [23] значение эффекта разниц медиан было отрицательным и большая часть доверительного интервала лежала левее нуля (рис. 4). Наш метаанализ дополняет данные об sST2 как маркере при ХСНсФВ

и ХСНнФВ. Однако заметная неоднородность результатов исследований требует дополнительных исследований. Эта неоднородность может быть связана с тем, что повышенный уровень sST2 определяется не только при ХСН, но и при ИМ [9, 32], системном склерозе [33], болезни Альцгеймера [34] и тромбоэмболии легочной артерии [35].

Несмотря на то что в нашем метаанализе концентрация sST2 при ХСНсФВ была достоверно меньше, чем при ХСНнФВ, в ряде работ отмечают, что sST2 при ХСНсФВ имеет большую прогностическую значимость, чем при ХСНнФВ [14, 21]. Поэтому при определении референсных для уровня sST2 значений целесообразно определять их отдельно для каждого из фенотипов.

Растворимый ST2 как биомаркер ремоделирования сердца и фиброза миокарда является потенциальным и перспективным циркулирующим индикатором прогрессирования заболевания у пациентов с ХСН. BNP или NT-proBNP используются в клинической практике в качестве стандартного теста для диагностики ХСН, но на его результат влияют различные факторы, такие как возраст, пол и состояние здоровья. По сравнению с натрийуретическими пептидами концентрация sST2 практически не зависит от возраста, пола, индекса массы тела, функции почек. Однако sST2 экспрессируется не только в кардиомиоцитах и фибробластах миокарда, но и в клетках печени, легких и других органов, что обуславливает неспецифичность данного биомаркера [25]. Учитывая профибротические свойства sST2, повышение уровня данного маркера у пациентов с ХСН рассматривается как отражение степени фиброза миокарда и других органов.

Ограничение исследования

Имеется заметная неоднородность результатов исследований. Протоколы для диагностики ХСНсФВ и ХСНнФВ в разных исследованиях, а также когорты пациентов несколько различались между собой.

Заключение

По результатам проведенного метаанализа, уровень sST2 в сыворотке крови был статистически значимо ниже у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса по сравнению с пациентами с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, что может отражать меньшую степень фиброза миокарда и систолической дисфункции. Исследование дополняет данные о sST2 как диагностическом маркере при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса и хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. sST2 как биомаркер ремоделирования сердца и фиброза миокарда является потенциальным маркером прогрессирования хронической сердечной недостаточности. Измерение уровня указанного биомаркера для каждого из фенотипов хронической сердечной недостаточности отдельно может обеспечить своевременное прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в отдаленном периоде.

Финансирование

Исследование было выполнено при поддержке гранта РНФ № 251500020.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 06.12.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Galyavich A.S., Tereshchenko S.N., Uskach T.M., Ageev F.T., Aronov D.M., Arutyunov G.P. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):251–349. [Russian: Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):251–349]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6162
- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007;93(9):1137–46. DOI: 10.1136/hrt.2003.025270
- Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP et al. Trends in Heart Failure Incidence and Survival in a Community-Based Population. JAMA. 2004;292(3):344–50. DOI: 10.1001/jama.292.3.344
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 2023;44(37):3627–39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195
- Netala VR, Hou T, Wang Y, Zhang Z, Teertam SK. Cardiovascular Biomarkers: Tools for Precision Diagnosis and Prognosis. International Journal of Molecular Sciences. 2025;26(7):3218. DOI: 10.3390/ijms26073218
- Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie ANJ, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. Journal of Clinical Investigation. 2007;117(6):1538–49. DOI: 10.1172/JCI30634
- Riccardi M, Myhre PL, Zelniker TA, Metra M, Januzzi JL, Inciardi RM. Soluble ST2 in Heart Failure: A Clinical Role beyond B-Type Natriuretic Peptide. Journal of Cardiovascular Development and Disease. 2023;10(11):468. DOI: 10.3390/jcdd10110468
- Sciatti E, Merlo A, Scanguzzi C, Limonta R, Gori M, D’Elia E et al. Prognostic Value of sST2 in Heart Failure. Journal of Clinical Medicine. 2023;12(12):3970. DOI: 10.3390/jcm12123970
- Zagidullin N, Motloch LJ, Gareeva D, Hamitova A, Lakman I, Krioni I et al. Combining Novel Biomarkers for Risk Stratification of Two-Year Cardiovascular Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(2):550. DOI: 10.3390/jcm9020550
- Motloch LJ, Jirak P, Gareeva D, Davtyan P, Gumerov R, Lakman I et al. Cardiovascular Biomarkers for Prediction of in-hospital and 1-Year Post-discharge Mortality in Patients With COVID-19 Pneu-

- monia. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:906665. DOI: 10.3389/fmed.2022.906665
11. 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
12. Sanders-van Wijk S, Van Empel V, Davarzani N, Maeder MT, Handschin R, Pfisterer ME et al. Circulating Biomarkers of Distinct Pathophysiological Pathways in Heart Failure with Preserved vs. Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(10):1006–14. DOI: 10.1002/ehf.414
13. Parikh RH, Seliger SL, Christenson R, Gottdiener JS, Psaty BM, deFilippi CR. Soluble ST2 for Prediction of Heart Failure and Cardiovascular Death in an Elderly, Community-Dwelling Population. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(8):e003188. DOI: 10.1161/JAHA.115.003188
14. Najjar E, Faxén UL, Hage C, Donal E, Daubert J-C, Linde C et al. ST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2019;53(1):21–7. DOI: 10.1080/14017431.2019.1583363
15. McGrath S, Sohn H, Steele R, Benedetti A. Meta-analysis of the difference of medians. *Biometrical Journal*. 2020;62(1):69–98. DOI: 10.1002/bimj.201900036
16. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*. 1986;7(3):177–88. DOI: 10.1016/0197-2456(86)90046-2
17. McGrath S, Zhao X, Ozturk O, Katzenschlager S, Steele R, Benedetti A. metamedian : An R package for meta-analyzing studies reporting medians. *Research Synthesis Methods*. 2024;15(2):332–46. DOI: 10.1002/jrsm.1686
18. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. DOI: 10.1136/bmj.i4919
19. Pan W, Yang D, Yu P, Yu H. Comparison of predictive value of NT-proBNP, sST2 and MMPs in heart failure patients with different ejection fractions. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020;20(1):208. DOI: 10.1186/s12872-020-01493-2
20. Huang A, Qi X, Hou W, Qi Y, Zhao N, Liu K. Prognostic value of sST2 and NT-proBNP at admission in heart failure with preserved, mid-ranged and reduced ejection fraction. *Acta Cardiologica*. 2018;73(1):41–8. DOI: 10.1080/00015385.2017.1325617
21. Shah KB, Kop WJ, Christenson RH, Diercks DB, Henderson S, Hanson K et al. Prognostic Utility of ST2 in Patients with Acute Dyspnea and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Clinical Chemistry*. 2011;57(6):874–82. DOI: 10.1373/clinchem.2010.159277
22. Cui Y, Qi X, Huang A, Li J, Hou W, Liu K. Differential and Predictive Value of Galectin-3 and Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 (sST2) in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Medical Science Monitor*. 2018;24:5139–46. DOI: 10.12659/MSM.908840
23. Sinning C, Kempf T, Schwarzl M, Lanfermann S, Ojeda F, Schnabel RB et al. Biomarkers for characterization of heart failure – Distinction of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *International Journal of Cardiology*. 2017;227:272–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.110
24. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *European Heart Journal*. 2013;34(19):1404–13. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs337
25. Homsak E, Gruson D. Soluble ST2: A complex and diverse role in several diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2020;507:75–87. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.011
26. Bayes-Genis A, Zamora E, de Antonio M, Galán A, Vila J, Urrutia A et al. Soluble ST2 Serum Concentration and Renal Function in Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2013;19(11):768–75. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.09.005
27. Aimo A, Januzzi JL, Vergaro G, Richards AM, Lam CSP, Latini R et al. Circulating Levels and Prognostic Value of Soluble ST2 in Heart Failure are Less Influenced by Age than N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Troponin T. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(11):2078–88. DOI: 10.1002/ehf.1701
28. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Kardiologia Polska*. 2016;74(10):1037–147. DOI: 10.5603/KP.2016.0141
29. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(6):776–803. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.025
30. Kremneva L.V., Gapon L.I., Shalaev S.V. The role of soluble ST2 as a marker of fibrosis in the diagnosis and prognosis of heart failure. *Creative Cardiology*. 2025;19(2):155–61. [Russian: Кремнева Л.В., Гапон Л.И., Шалаев С.В. Роль растворимого ST2 как маркера фиброза в диагностике и оценке прогноза сердечной недостаточности. *Креативная кардиология*. 2025;19(2):155–61]. DOI: 10.24022/1997-3187-2025-19-2-155-161
31. Kamardinov D.Kh., Songurov R.N., Ioshina V.I., Buziashvili Yu.I. Soluble ST2 – as a biomarker, a tool for risk stratification and therapeutic target in patients with chronic heart failure. *Kardiologia*. 2020;60(2):111–21. [Russian: Камардинов Д.Х., Сонгуров Р.Н., Иошина В.И., Бузиашвили Ю.И. Растворимый ST2 – как биомаркер, инструмент стратификации риска и терапевтическая мишень у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020;60(2):111–21]. DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n816
32. Witkowska A, Staciwa M, Duraj I, Wozniak E, Broncel M, Gorzelak-Pabis P. Interleukin-33/sST2: Dynamic assessment in patients with acute coronary syndrome. *Advances in Medical Sciences*. 2023;68(2):195–201. DOI: 10.1016/j.advms.2023.05.001
33. Pellicano C, Iannazzo F, Romaggioli L, Rosato E. IL33 and sST2 serum level in systemic sclerosis microvascular involvement. *Microvascular Research*. 2022;142:104344. DOI: 10.1016/j.mvr.2022.104344
34. Jiang Y, Zhou X, Wong HY, Ouyang L, Ip FCF, Chau VMN et al. An IL1RL1 genetic variant lowers soluble ST2 levels and the risk effects of APOE-ε4 in female patients with Alzheimer's disease. *Nature Aging*. 2022;2(7):616–34. DOI: 10.1038/s43587-022-00241-9
35. Yadigaroglu M, Güzel M, Erdem E, Görgün S, Aksu EA, Ocak M et al. IL-33/sST2 signaling pathway in pulmonary thromboembolism: A clinical observational study. *Cytokine*. 2024;182:156707. DOI: 10.1016/j.cyto.2024.156707