DOI: 10.18087/cardio.2637

Протасов В. Н. [1], Нарусов О. Ю. [1], Скворцов А. А. [1], Протасова Д. Е. [2], Кузнецова Т. В. [1], Петрухина А. А. [1], Масенко В. П. [1], Терещенко С. Н. [1]

[1] – ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а,
[2] – ФГБУ «НМИЦ ПМ» МЗ РФ, 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

Многомаркерный подход в стратификации риска у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью

Ключевые слова: декомпенсация хронической сердечной недостаточности, стратификация риска, растворимый рецептор ST2, NT-proBNP, многомаркерный подход

Ссылка для цитирования: Протасов В. Н., Нарусов О. Ю., Скворцов А. А., Протасова Д. Е., Кузнецова Т. В., Петрухина А. А. и др. Многомаркерный подход в стратификации риска у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью. Кардиология. 2019;59(1S):53–64

Резюме

Цель исследования. Изучение прогностического значения различных биомаркеров и их комбинаций у пациентов, перенесших декомпенсацию хронической сердечной недостаточности. *Материалы и методы.* В проспективное исследование были включены 159 пациентов, госпитализированных с клинической картиной острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН). При поступлении и в день выписки из стационара проводилось обследование с определением концентрации N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), высокочувствительного тропонина Т (вчТрТ), копептина, растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа (sST2), липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), и галектина-3. Комбинированная конечная точка (ККТ) включала смерть от сердечно-сосудистых осложнений (ССО), первую повторную госпитализацию по причине декомпенсации ОДСН, декомпенсацию сердечной недостаточности с необходимостью внутривенного введения диуретиков и остановку кровообращения с успешной реанимацией. *Результаты.* В течение года наблюдения ККТ достигли 56 (35,2%) пациентов. Всего было зарегистрировано 78 (49,1%) ССО. В период пребывания в стационаре у больных с ОДСН наблюдалось достоверное снижение концентраций sST2, NT-proBNP, галектина-3, копептина и вчТрТ. С помощью ROC-анализа выявлена достоверная связь между концентрациями NT-proBNP, sST2, копептина и вчТрТ, определенными при выписке пациентов, и риском развития ККТ за год наблюдения после ОДСН. Площадь под кривой (AUC) составила 0,733 (при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,645 до 0,820; p<0,0001), 0,772 (при 95% ДИ от 0,688 до 0,856; p<0,0001), 0,735 (при 95% ДИ от 0,640 до 0,830; p<0,0001) и 0,659 (при 95% ДИ от 0,553 до 0,764; p=0,005) соответственно. У пациентов, не достигших за время пребывания в стационаре отрезных значений NT-proBNP ≤1696 пг/мл, sST2 ≤37,8 нг/мл, копептина ≤28,31 пмоль/л и вчТрТ ≤28,37 пмоль/л, риск неблагоприятных исходов в течение года был более высокий, относительный риск (ОР) составил соответственно 2,96 (при 95% ДИ от 1,61 до 5,42; p<0,0001), 4,31 (при 95% ДИ от 2,34 до 7,93; p<0,0001), 3,06 (при 95% ДИ от 1,59 до 5,89; p<0,0001) и 2,19 (при 95% ДИ от 2,12 до 4,27; p=0,014). По данным регрессионного анализа Кокса, самый высокий риск развития ККТ был у больных, имеющих 3 повышенных маркера и более (ОР 6,6 при 95% ДИ от 3,584 до 12,158; p<0,0001), промежуточный – у пациентов с двумя повышенными маркерами, а самый низкий – у пациентов, не имеющих повышения маркеров или с повышением только одного (ОР 0,11 при 95% ДИ от 0,049 до 0,241; p<0,0001). В анализе выживаемости Каплана–Майера все 3 группы статистически значимо различались между собой. По данным анализа реклассификации, максимальным прогностическим значением обладает комбинация концентраций sST2 и NT-proBNP, определенных при выписке из стационара, превосходящая значения изолированного уровня NT-proBNP (индекс реклассификации –8,1%). В то же время значения только sST2 лишь незначительно уступают комбинации sST2 и NT-proBNP – индекс реклассификации составил минимальные –1,9%. *Выводы.* Наличие у пациента любых 3 биомаркеров и более со значениями выше пороговых на момент выписки из стационара свидетельствует об очень высоком риске развития неблагоприятных исходов после ОДСН. Для определения долгосрочного прогноза у больного с ОДСН наиболее целесообразно определение концентрации sST2 и NT-proBNP при выписке из клиники. Определение значений только sST2 лишь незначительно уступает комбинации sST2 и NT-proBNP. Максимальный риск смерти от ССО/повторной декомпенсации сердечной недостаточности в течение года имеют пациенты с концентрацией sST2 ≥37,8 нг/мл и NT-proBNP ≥1696 пг/мл при выписке из стационара.

Protasov V. N. [1], Narusov O. Yu. [1], Skvortsov A. A. [1], Protasova D. E. [2], Kuznetsova T. V. [1], Petrukhina A. A. [1], Masenko V. P. [1], Tereshchenko S. N. [1]

[1] – FSBO National Medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, 3rd Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552, Russia,
[2] – National Research Center for Preventive Medicine, Petroverigsky Per. 10, Bldg. 3, Moscow 101990, Russia

Multimarker Approach in Risk Stratification of Patients with Decompensated Heart Failure

Keywords: decompensated chronic heart failure; risk stratification; soluble ST2 receptor; NT-proBNP; multimarker approach

For citation: Protasov V. N., Narusov O. Yu., Skvortsov A. A., Protasova D. E., Kuznetzova T. V., Petruhina A. A. et al. Multimarker Approach in Risk Stratification of Patients with Decompensated Heart Failure. Kardiologiia. 2019;59(1S):53–64

Summary

Purpose: to study prognostic value of various biomarkers and their combinations in patients who survived decompensation of chronic heart failure. *Materials and methods.* Patients (n=159) who were hospitalized with diagnosis of heart failure (HF) decompensation were included in a prospective single-center study. Examination on admission and the day of hospital discharge, included measurement of concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), high-sensitivity troponin T (hsTnT), copeptin, soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2), kopetin, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), and galectin-3. The combined primary endpoint comprised cardiovascular (CV) death, first hospitalization because of HF heart failure decompensation, episodes of HF deterioration which required additional i/v diuretics, and CV death with successful resuscitation. *Results.* During one-year follow-up 56 pts (35.2%) reached the combined primary endpoint. There were 78 (49.1%) cardiovascular events. During hospitalization, patients with the decompensation of heart failure experienced a decrease of sST2, NT-proBNP, galectin-3, kopetin, hsTnT and an insignificant increase of NGAL. ROC analysis identified significant relation between concentrations of NT-proBNP, sST2, copeptin and, to a lesser degree, hsTnT, determined at hospital discharge, and risk of combined primary endpoint during 1-year follow-up: area under the curve (AUC) was 0.733 [95% CI 0.645–0.820], p<0.0001, 0.772 [95% CI 0.688–0.856], p<0.0001, 0.735 [95% CI 0.640–0.830], p<0.0001, and 0.659 [95% CI 0.553–0.764], p=0.005, respectively. Patients who during hospitalization did not achieve cut-off values of NT-proBNP ≤1696 rg/ml, sST2≤37.8 hg/ml, copeptin≤28.31 rmol/L and hsTnT≤28.37 rg/ml, had higher risk of reaching adverse events during 1 year; OR and 95% CI were 2.96 [1.61, 5.42] p<0.0001, 4.31 [2.34, 7.93] p<0.0001, 3.06 [1.59, 5.89] and 2.19 [2.12, 4.27]), respectively. According to Cox regression analysis, risk of the combined primary end point was the highest in patients with 3 or more elevated markers (OR = 6.6 [3.584, 12.158], p<0.0001), average in patients with 2 elevated markers (OR = 1.123 [0.51, 2.48]), p=0.7), and the lowest in patients with no markers increase or increase of only one marker (OR = 0.11 [0.049, 0.241], p<0.0001). In the Kaplan-Mayer survival analysis all three groups were statistically different. In order to identify the most prognostically strong model, a reclassification analysis was performed. According to this analysis, the combination of sST2 and NT-proBNP concentrations determined at hospital discharge, exceeded one NT-proBNP (reclassification = –8.1%). At the same time, predictive value of only sST2 just insignificantly less than value of sST2 and NT-proBNP combination (reclassification = –1.9%). *Conclusion.* Patients with three and more elevated markers at hospital discharge have high risk of adverse events. The biggest prognostic value has combination of sST2 and NT-proBNP concentrations. In order to determine the long-term prognosis of a patient with HF decompensation, it is sufficient to measure concentrations of sST2 and NT-proBNP at hospital discharge. Alternatively, it is possible to limit to sST2 only, which is just insignificantly inferior to the sST2 and NT-proBNP combination. Patients with concentrations of sST2 ≥37.8 hg/ml and NT-proBNP ≥1696 rg/ml at hospital discharge have maximal 1year risk of death due to recurrent HF decompensation.

Сердечная недостаточность (СН) – одна из важнейших проблем мирового здравоохранения [1–11]. По данным Европейского общества кардиологов, 1–2% взрослого населения экономически развитых стран имеют СН, а среди лиц старше 70 лет этот показатель достигает 10% и более [8]. В Российской Федерации, по результатам российского эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН, около 7% населения (7,9 млн человек) имеют хроническую сердечную недостаточность (ХСН) [9].

Несмотря на очевидные успехи в лечении, достигнутые за последние 30 лет, внедрение в практику новых препаратов и современных технологий, смертность больных с ХСН по-прежнему остается высокой – 5-летняя выживаемость составляет около 50% [5, 10, 11]. Наиболее высокий риск повторной госпитализации и смерти от СН наблюдается в группе больных, перенесших декомпенсацию СН. В этой группе пациентов смертность в течение года, по данным разных авторов, колеблется от 17,4 до 23,2%, а с учетом госпитальной летальности достигает 29% [5, 10, 11]. При этом частота повторных госпитализаций в течение первых 30 дней после выписки из стационара составляет 20–25% [12]. Индивидуализация лечения требует точной стратификации риска, имеющегося у пациента, с целью своевременного проведения необходимых лечебных мероприятий. Клинико-инструментальные факторы риска, в том числе высокий функциональный класс (ФК) ХСН, показатели общепринятых лабораторных исследований, низкая фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) обладают недостаточной прогностической способностью [13–15]. Развитие биомаркерной диагностики позволило существенно улучшить стратификацию и прогнозирование риска у пациентов с СН. Появление за последние годы большого числа новых биомаркеров, помимо натрийуретических пептидов, значительно расширяет возможности в стратификации риска у больных с ХСН.

Ряд исследований продемонстрировали, что еще более эффективным может быть многомаркерный подход, с использованием различных наборов биомаркеров, отражающих различные звенья патогенеза СН [16–19]. Однако вопрос о том, какая их комбинация позволяет наиболее точно прогнозировать неблагоприятные исходы, остается открытым и нуждается в дальнейшем изучении [20].

Целью настоящего исследования явилось изучение прогностического значения современных биомаркеров и их комбинаций у пациентов, перенесших декомпенсацию ХСН.

Материалы и методы

В исследование были включены 159 пациентов старше 18 лет с тяжелой декомпенсированной ХСН III–IV ФК и ФВ ЛЖ <40%, последовательно госпитализированных с января 2012 г. по февраль 2015 г. Диагностика декомпенсации СН и лечение больных проводились в соответствии с современными стандартами и рекомендациями [8, 21–23]. Исследование было одобрено Комитетом по вопросам этики Института клинической кардиологии (ИКК) им. А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Средний возраст больных составил 63,1±11,4 лет. ХСН была вызвана ишемической болезнью сердца – ИБС (59,1%), артериальной гипертонией с развитием «гипертонического сердца» (25,8%) и дилатационной кардиомиопатией (15,1%). ФВ ЛЖ у всех включенных в исследование была значительно снижена (средняя 28±6,2%). Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Исследование являлось проспективным, одноцентровым. Обследование больных с определением концентраций панели маркеров: N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), растворимого рецептора ST2 (sST2), копептина, высокочувствительного тропонина Т (вчТрТ), галектина-3 и липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), выполняли исходно при поступлении больного в стационар и после компенсации симптомов СН при выписке из стационара. Период наблюдения составил 12 мес после выписки.

Комбинированная конечная точка (ККТ) включала смерть больных от сердечно-сосудистых осложнений (ССО), первую повторную госпитализацию по причине декомпенсации СН, декомпенсацию СН с необходимостью введения диуретиков парентерально в амбулаторных условиях, а также остановку кровообращения с успешной реанимацией.

Обычное клиническое обследование заключалось в оценке общего состояния, выраженности одышки, застойных явлений, выраженности отечного синдрома, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД), анализов крови, электрокардиограммы (ЭКГ), рентгенограммы органов грудной клетки.

ФК ХСН определяли в соответствии с классификацией Общества специалистов по сердечной недостаточности (2002 г.). Для более объективной оценки использовали тест 6-мин ходьбы.

Таблица 1. Исходная характеристика больных (при поступлении в стационар)

Параметр	Значение
Возраст, годы	63,1±11,4
Мужской пол	114 (71,6%)
Этиология ХСН	
• Артериальная гипертония	41 (25,8%)
• ИБС	94 (59,1%)
• ДКМП	24 (15,1%)
Анамнез	
• Имплантация ЭКС	21 (13,7%)
• Имплантация ресинхронизирующего устройства	15 (9,4%)
• Имплантация КВД	10 (6,3%)
• АКШ	18 (11,3%)
• ЧКВ со стентированием	38 (23,9%)
Факторы риска:	
• СД, 2-й тип	52 (32,7%)
• ОНМК	30 (18,8%)
• ФП, постоянная форма	63 (39,6%)
• Курение	41 (25,7%)
• Ожирение	30 (18,8%)
Клинико-функциональные параметры	
• САД, мм рт. ст.	118,0±13,3
• ДАД, мм рт. ст.	71,4±12,1
• ЧСС, уд/мин	79,63±15,5
• КДО ЛЖ, мл	223,5±66,4
• КСО ЛЖ, мл	149,5±56,2
• ФВ ЛЖ, %	28,0±6,2
• Оценка по ШОКС, баллы	10,04±2,2
• ХСН II ФК	76 (47,8%)
• ХСН IV ФК	83 (52,2%)
Лабораторные показатели	
• Креатинин, мкмоль/л	99,6±31,4
• Мочевина, ммоль/л	12,7±2,7
• СКФ, мл/мин	70,7±21,7
• Гемоглобин, г/л	120,7±2,7
• NT-proBNP, пг/мл	3615,5 [1578,0; 6289,3]
Лечение	
• Ингибиторы АПФ	135 (84,9%)
• БРА	24 (15,1%)
• β-адреноблокаторы	152 (95,6%)
• АМКР	141 (88,6%)
• Дигоксин	38 (23,9%)
• Петлевые диуретики	158 (99,3%)

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), непараметрические данные представлены как Me [25-й процентиль; 75-й процентиль], параметрические – как M±sd.; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II; ДАД – диастолическое артериальное давление; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КВД – кардиовертер-дефибриллятор; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; САД – систолическое артериальное давление; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ – фракция выброса; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; ЭКС – электрокардиостимулятор; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Трансторакальную эхокардиографию с тканевой миокардиальной допплерографией выполняли на ультразвуковом сканере Philips iE-33, кардиологическим датчиком с диапазоном частот от 1 до 5 МГц. Систолическую функцию ЛЖ оценивали в двухмерном режиме по методу дисков. Определение конечного систолического объема (КСО) и конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ, объема левого предсердия выполняли в апикальной четырехкамерной позиции. ФВ ЛЖ определяли по методу Симпсона. С целью оценки диастолической функции ЛЖ в режиме импульсной допплерографии измеряли параметры трансмитрального диастолического потока (E/A), A-Ar, а также времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) и времени изоволюмического расслабления (IVRT). Скорость движения фиброзного кольца измеряли в режиме тканевой миокардиальной допплерографии и использовали для оценки давления наполнения ЛЖ по показателю E/E'.

Всем пациентам проводили исследование активности следующих биомаркеров: NT-proBNP, вчТрТ, NGAL, копептин, галектин-3, sST2. Кровь из локтевой вены брали в пробирку, содержащую раствор ЭДТА (из расчета 2 мг/мл крови), и обычную пробирку с осадочными гранулами в зависимости от определяемого биомаркера. Пробирки центрифугировали в течение 15 мин со скоростью 2500 об/мин при температуре 4°С. Надосадочную жидкость в объеме 500 мкл разливали в отдельные микропробирки типа Eppendorf, пробы замораживали и хранили при температуре –70°С.

Определение концентрации NT-proBNP и вчТрТ в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным способом (принцип «сэндвича») на анализаторе Elecsys 2010 («Roche», Швейцария) с использованием соответствующих коммерческих наборов proBNPII и TroponinThs («Roche»). Диапазон измерений NT-proBNP: 5–35 000 пг/мл, для тропонина Т: 3–10 000 пг/мл (норма ≤3,0 пг/мл).

Определение концентрации копептина выполняли иммунофлуориметрическим методом, основанным на технологии TRACE, на анализаторе Kryptor Compact Plus («Brahms», Германия) с помощью набора реагентов для определения С-концевого фрагмента прогормона аргинина-вазопрессина (CT-proAVP) – копептина «БРАМС Копептин К-050» («TermoFisherScientific», Германия). Измеряемый диапазон 4,8–1200 пмоль/л. Аналитическая чувствительность 4,8 пмоль/л.

Определение концентрации галектина-3 выполняли с помощью иммуноферментного анализа. Технология была аналогична методу, примененному для оценки NGAL. Использовали коммерческие наборы Human Galectin-3 Platinum Elisa («eBioscience», США). Чувствительность тест-системы составила 0,12 нг/мл.

Определение концентрации растворимого ST2-рецептора проводили с использованием иммуноферментного набора для количественного определения ST2 (Critical Diagnostics Presage®ST2 Assay; каталожный №BC-1065E), который также работает по принципу иммуноферментного анализа («сэндвич») аналогично определению вышеописанных биомаркеров. Метод является высокочувствительным, диапазон измерений ST2: 2–200 нг/мл.

Определение концентрации NGAL в сыворотке крови выполняли с помощью набора BioVendorHumanLipocalin-2/NGAL ELISA, работающего по принципу иммуноферментного анализа. Чувствительность данного метода 0,02 нг/мл (диапазон 0,3–10 нг/мл).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения SPSS Statistic 18 и Microsoft Excel. Описательная статистика непрерывных количественных переменных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения (M) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) при нормальном распределении либо в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го процентилей [25-й; 75-й] при ненормальном распределении. Критические значения уровня значимости принимали равными 5%. Нормальным считали распределение, у которого критерий отличия Колмогорова–Смирнова от теоретически нормального распределения был более 0,05. В корреляционном анализе для параметрических показателей применяли коэффициент корреляции Пирсона, для непараметрических данных – коэффициент Спирмена. Аналитическую статистику выполняли с использованием парного и непарного критерия t Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов и/или знаков Вилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Качественные и порядковые переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 или критерия суммы рангов/знаков Вилкоксона, Манна–Уитни. Числовое значение вероятности (p) менее 0,05 (двусторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую значимость различий. Отрезные значения концентрации маркеров, а также определение их чувствительности и специфичности получены в ходе ROC-анализа. Прогноз оценивали с использованием регрессионного анализа. Анализ выживаемости и многомерную статистику выполняли с использованием регрессионного анализа Кокса и метода Каплана–Майера. Расчет остаточного индекса реклассификации (Net Reclassification Indices) проводили по формуле:

$$NRI = NRI_{event} + NRI_{nonevent}, \text{ где}$$
$$NRI_{event} = P_{(up/event)} - P_{(down/event)};$$
$$NRI_{nonevent} = P_{(down/nonevent)} - P_{(up/nonevent)} \text{ [24, 25].}$$

Таблица 2. Динамика концентраций маркеров за период пребывания в стационаре в группе наблюдения

Маркер	Исходно	При выписке	p	Δ, %
NT-proBNP, пг/мл	3615,5 [1578,0; 6289,3]	2179,0 [995,4; 4383,0]	<0,0001	–37,56±19,2
Галектин-3, нг/мл	14,2±3,8	12,7±3,7	<0,0001	–12,97±11,4
Копептин, пмоль/л	40,61 [29,1; 48,9]	28,72 [20,0; 37,5]	<0,0001	–25,9±18,2
sST2, нг/мл	60,49 [41,9; 92,9]	38,43 [24,7; 63,7]	<0,0001	–29,9±19,9
NGAL, нг/мл	62,35 [43,0; 87,5]	72,05 [47,5; 98,2]	0,077	8,19±28,7
вчТрТ, пг/мл	29,95 [21,8; 49,6]	28,37 [21,3; 46,6]	<0,0001	–10,61 [–19,71; –5,36]

Непараметрические данные представлены как Me [25-й процентиль; 75-й процентиль], параметрические – как M±sd. Здесь и далее: NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида; sST2 – растворимый рецептор подавления туморогенности 2; NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; вчТрТ – высокочувствительный тропонин Т.

Таблица 3. Данные ROC-анализа для концентраций маркеров при поступлении и при выписке из стационара

Маркер	AUC поступление	95% ДИ	p	AUC выписка	95% ДИ	p
NT-proBNP	0,695	От 0,608 до 0,783	<0,0001	0,733	От 0,645 до 0,820	<0,0001
Копептин	0,677	От 0,575 до 0,778	0,002	0,735	От 0,640 до 0,830	<0,0001
вчТрТ	0,663	От 0,567 до 0,758	0,001	0,659	От 0,553 до 0,764	0,005
sST2	0,704	От 0615 до 0,793	<0,0001	0,772	От 0,688 до 0,856	<0,0001

Здесь и в табл. 4, 5: ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Биомаркеры в качестве предикторов неблагоприятного прогноза в долгосрочном периоде (однофакторный анализ в модели пропорционального риска Кокса)

Фактор	Отрезное значение	ОР	95% ДИ	p
NT-proBNP	1696 пг/мл	2,96	От 1,61 до 5,42	<0,0001
Копептин	28,31 пмоль/л	3,06	От 1,59 до 5,89	<0,0001
вчТрТ	28,37 пг/мл	2,19	От 2,12 до 4,27	0,014
sST2	37,8 нг/мл	4,31	От 2,34 до 7,93	<0,0001

Здесь и в табл. 5: ОР – относительный риск.

Результаты

За 12 мес наблюдения произошло 78 (49,1%) различных ССО. Достигли ККТ исследования 56 (35,2%) больных. От ССО умерли 25 (16,4%) пациентов, в 1 случае была зарегистрирована клиническая смерть с успешной сердечно-легочной реанимацией, всего было 47 (20,7%) повторных госпитализаций по поводу СН, у 10 (6,2%) больных развилась декомпенсация, потребовавшая амбулаторного внутривенного введения диуретиков. Выбывших по немедицинским причинам и отклонений от протокола не было.

Повторная декомпенсация или госпитализация по поводу СН/смерть от ССО чаще наблюдались у пациентов, исходно находящихся в более тяжелом состоянии, имевших высокий ФК ХСН, более высокую оценку по Шкале оценки клинического состояния (ШОКС), выраженное нарушение систолической функции ЛЖ и увеличение объемов ЛЖ, низкий уровень систолического АД и гемоглобина в крови. Эти больные имели значительно более высокие исходные концентрации изучаемых маркеров, чаще получали ресинхронизирующую терапию, им чаще выполняли имплантацию различных устройств (электрокардиостимулятор, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор) и более чем в 3 раза чаще получали терапию дигоксином по сравнению с группой больных, не достигших ККТ.

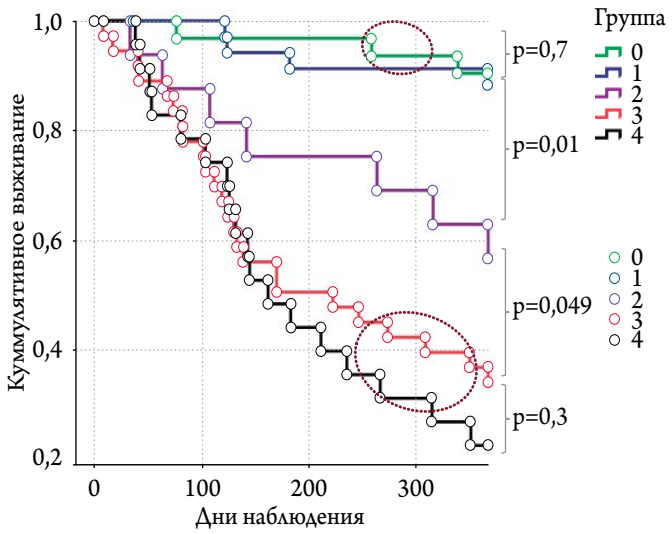
Изменение концентрации маркеров за период пребывания в стационаре

Средний период пребывания больных в стационаре составил 13,4±2,12 дня. На момент включения пациентов в исследование концентрации всех изучаемых маркеров были высокими, после компенсации симптомов СН в день выписки из стационара они также оставались повышенными. Однако на фоне активной терапии произошло значительное снижение концентраций NT-proBNP, галектина-3, вчТрТ, копептина, sST2. Наибольшие изменения концентраций отмечались у NT-proBNP, копептина и sST2. В то же время наблюдалась тенденция к повышению уровня NGAL, что, вероятнее всего, связано с альтерацией эпителия почечных канальцев на фоне активной терапии, включающей высокие дозы петлевых диуретиков и блокаторов минералокортикоидных рецепторов (табл. 2).

Таблица 5. Риск неблагоприятных исходов в долгосрочном периоде в зависимости от группы повышения маркеров (данные регрессионного анализа Кокса)

Группа	ОР	95% ДИ	p
0	0,145	От 0,045 до 0,464	0,001
1	0,193	От 0,070 до 0,533	0,002
2	1,235	От 0,584 до 2,610	0,5
3	2,987	От 1,755 до 5,085	<0,0001
4	3,416	От 1,921 до 6,076	<0,0001

Рис. 1. Выживаемость пациентов с СН в зависимости от количества повышенных маркеров



По данным корреляционного анализа при поступлении наблюдалась достоверная связь между уровнями NT-proBNP и копептина, вчТрТ, sST2 (r=0,62; 0,31 и 0,49 соответственно; p<0,01), копептина и вчТрТ, NGAL, sST2 (r=0,3; 0,37 и 0,51 соответственно; p<0,01), копептина и галектина-3 (r=0,25; p<0,05). К моменту выписки из стационара обращает на себя внимание тенденция к ослаблению корреляции между уровнями NT-proBNP и sST2 (r=0,4; p<0,01), а также тенденция к увеличению коэффициента корреляции между уровнями sST2 и вчТрТ (r=0,38; p<0,01), sST2 и копептина (r=0,53; p<0,01).

Оценка прогностической значимости маркеров

С целью определения возможной прогностической значимости все маркеры были протестированы в ROC-анализе, по результатам которого была выявлена достоверная связь между неблагоприятным исходом и концентрациями NT-proBNP, копептина, вчТрТ и sST2. При этом концентрации NT-proBNP, копептина и sST2, определенные после компенсации СН, обладали бóльшей прогностической силой по сравнению с концентрациями этих маркеров на момент поступления (табл. 3).

По данным ROC-анализа и однофакторного анализа в моделях пропорционального риска Кокса, концентрации NT-proBNP, копептина, вчТрт и sST2 проявили себя в качестве предикторов неблагоприятного прогноза, в отличие от концентраций галектина-3 и NGAL, которые были исключены из дальнейшего анализа. Риск развития ККТ при длительном наблюдении больного после перенесенной декомпенсации СН был статистически значимо выше при наличии у пациента отрезных значений концентрации sST2 ≥37,8 нг/мл (относительный риск – ОР 4,31 при 95% доверительном интервале – ДИ от 2,34 до 7,93; p<0,0001), копептина ≥28,31 пмоль/л (ОР 3,06 при 95% ДИ от 1,59 до 5,89; p<0,0001), NT-proBNP ≥1696 пг/мл (ОР 2,96 при 95% ДИ от 1,61 до 5,42; p<0,0001) и вчТрТ ≥28,37 пг/мл (ОР 2,19 при 95% ДИ от 2,12 до 4,27) при выписке из клиники (табл. 4).

Достоверных различий по прогностической значимости между моделями, включающими sST2, NT-proBNP, копептин, выявлено не было, хотя отмечалась тенденция к повышению этого показателя при использовании sST2. ВчТрТ уступал перечисленным трем маркерам в отношении прогнозирования наступления ККТ. Подробно анализ этих данных был нами изложен ранее [26–28].

Применение многомаркерного подхода в долгосрочной стратификации риска у пациентов, перенесших острую декомпенсацию СН (ОДСН)

В дальнейшем мы попытались стратифицировать риск у пациентов, опираясь только на концентрации 4 маркеров, определенных при выписке и обладающих прогностической значимостью, по данным проведенного анализа (NT-proBNP, копептин, sST2 и вчТрТ). Повышенным считался уровень биомаркера, превышающий соответствующее отрезное значение. На основании этого признака все пациенты были разделены на 5 групп (от 0 до 4) в соответствии с количеством повышенных биомаркеров. По данным однофакторного регрессионного анализа Кокса было выявлено увеличение ОР в зависимости от количества введенных в модель маркеров. Минимальным (ОР 0,145 при 95% ДИ от 0,045 до 0,464; p=0,001) он был в группе 0, в которую вошли пациенты, достигшие за период пребывания в стационаре снижения концентрации всех 4 маркеров ниже пороговых значений, в то время как группа 4 имела максимальный ОР (3,416 при 95% ДИ от 1,921 до 6,076; p<0,0001]) развития ККТ (табл. 5).

Таким образом, чем большее количество биомаркеров со значениями концентрации выше отрезных значений определяется у больных с ОДСН к моменту выписки из стационара, тем выше риск развития ССО в долгосрочном периоде.

По результатам анализа Каплана–Майера было выявлено закономерное расхождение кривых выживаемости

ST2 – новый маркер сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний

- **ST2** – маркер ремоделирования желудочков и фиброза сердца
- Прогноз развития неблагоприятных исходов и смерти пациентов с подтвержденным диагнозом сердечной недостаточности (СН)
- Стратификация риска развития СН у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ)
- Прогноз развития ССЗ в будущем в популяции в целом
- Мониторинг эффективности лечения СН
- Клиническое преимущество в прогнозировании СН по сравнению с BNP и NT-proBNP
- Экономическая эффективность при длительном лечении
- **ST2** входит в национальных стандарты США по ведению пациентов с СН (с 2013 года)
- Уровень **ST2** не зависит от пола пациента, острых состояний, сопутствующих заболеваний
- Тест-системы в ИФА и экспресс форматах

	Диагноз	Прогноз СН	Мониторинг лечения
Инфаркт миокарда	**hsTnI** Одиночный тест	**ST2** Одиночный тест	**ST2** Серия тестов
Одышка (SOB)	**BNP** **D-dimer** **TnI** Одиночный тест	**ST2** Одиночный тест	**ST2** Серия тестов
Хроническая сердечная недостаточность	**BNP** Одиночный тест	**ST2** Одиночный тест	**ST2** Серия тестов

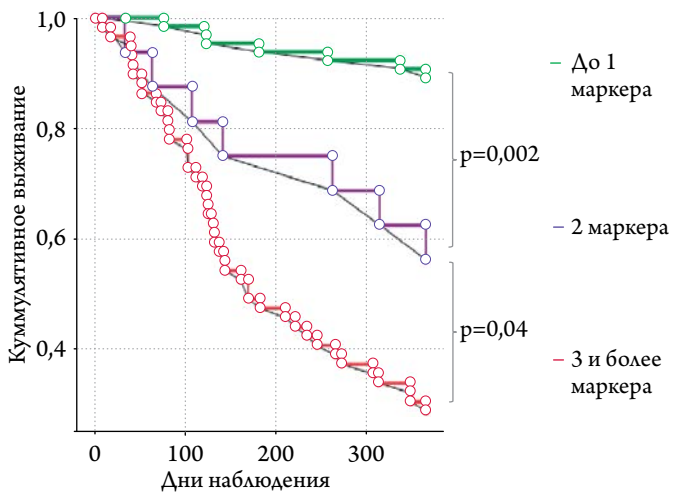
ЗАО БиоХимМак
119192, г. Москва, Ленинские горы, МГУ
телефон **(495) 647-27-40, 663-94-69**, факс **(495) 663-94-69**
e-mail: **info@biochemmack.ru**
www.biochemmack.ru

для всех 5 групп пациентов, однако обращает на себя внимание, что кривые для групп 0 и 1, как и для групп 3 и 4, не имели статистически значимых различий (рис. 1).

Учитывая отсутствие между указанными группами статистически значимых различий, мы перераспределили пациентов в 3 группы. В группу 1 были включены больные, у которых к моменту выписки из стационара удалось достичь снижения концентраций ниже отрезного значения всех включенных в анализ маркеров или наблюдалось повышение значений выше отрезного уровня только одного из них. ОР развития ККТ в этой группе был минимальным – 0,11 (при 95% ДИ от 0,049 до 0241; p<0,0001). Группу 2 составили больные, у которых было найдено повышение концентрации выше определенного уровня любых 2 маркеров (ОР 1,123 при 95% ДИ от 0,51 до 2,48; p=0,7). В группу 3 вошли пациенты, имевшие любые 3 и более маркеров со значениями выше отрезных к моменту выписки из стационара. Эта группа отличалась самым высоким ОР развития неблагоприятных исходов в течение года наблюдения (6,6 при 95% ДИ от 3,584 до 12,158; p<0,0001).

При проведении анализа выживаемости Каплана–Майера все 3 группы статистически значимо различались между собой (рис. 2).

Рис. 2. Выживаемость пациентов с СН в зависимости от количества повышенных маркеров



Реклассификация

Как было продемонстрировано, наличие у пациента 3 и более маркеров со значениями выше отрезных при выписке из стационара является свидетельством крайне неблагоприятного прогноза после ОДСН. Однако в клинической практике использование большого количества показателей затруднительно. В связи с этим в целях уменьшения набора маркеров до эффективного минимума нами был проведен дополнительный анализ, направленный на выявление наиболее сильной комбинации для стратификации риска, включающей не более 2 маркеров. С учетом ранее полученных данных для этого анализа были отобраны NT-proBNP, sST2 и копептин, как наиболее надежные предикторы риска в нашем исследовании. В расчет включали концентрации маркеров, измеренные при выписке. Для выявления возможных различий потенциальных моделей в прямом сравнении и его количественного выражения мы прибегли к анализу реклассификации.

Реклассификация применяется для выявления преимуществ в стратификации «нового» теста по сравнению со «старым» [24]. Остаточный индекс реклассификации рассчитывали по методу, основанному на сравнении двух условных тестов, учитывающих положительную и отрицательную прогностическую значимость двух сравниваемых моделей. Остаточный индекс реклассификации имеет положительное значение, если новая модель обеспечивает правильную реклассификацию пациентов по сравнению со старой моделью, т. е. пациентов группы высокого риска относит в высокий риск, а группы низкого – в низкий; отрицательное значение показывает, что новая модель ошибочно стратифицирует пациентов группы высокого риска в низкий, а индекс, равный 0, означает отсутствие преимуществ «новой» модели перед «старой».

Анализ показал, что наибольшей прогностической силой обладает комбинация значений sST2 и NT-proBNP, определенных в момент выписки пациента из стационара. Эта модель значительно превосходит как изолированное значение копептина, так и комбинацию значений копептина с sST2 или NT-proBNP – реклассификация составила соответственно 5,9 и 7,3%. Важно, что комбинация значений sST2 или NT-proBNP с копептином не улучшала, а ухудшала прогностическую ценность исходной модели, и только значения концентрации sST2 при выписке более точно стратифицировали риск пациентов после ОДСН. Более того, модель, включающая значения концентрации только sST2, практически не уступала комбинации маркеров NT-proBNP+sST2 (реклассификация составила –1,9%), в то время как для модели со значениями концентрации NT-proBNP реклассификация составила весомые –8,1% против исходной комбинации (табл. 6).

Дополнительно мы провели сравнение наиболее информативной модели – NT-proBNP + sST2, концентрация маркеров которой определялась при выписке, с такой же комбинацией при поступлении в стационар. Анализ подтвердил преимущество использования показателей при выписке – реклассификация составила весомые 18%.

Обсуждение

Наше исследование было посвящено поиску новых возможностей в стратификации риска и оценке про-

гноза у больных после перенесенной декомпенсации СН. Для этого нами были изучены новые биомаркеры СН, использованы различные варианты анализа для стратификации риска у больных после ОДСН. Представленное исследование имеет ряд особенностей, которые, на наш взгляд, позволяют протестировать спектр включенных маркеров. Во-первых, в работу включались только больные с декомпенсированной СН, диагноз которой был установлен ранее, при этом исключались пациенты с клинической картиной СН de novo. Во-вторых, все пациенты имели значительно сниженную систолическую функцию ЛЖ, что свидетельствует о высоком риске развития ССО в течение ближайшего года с момента выписки их из стационара. И, наконец, концентрации биомаркеров определялись дважды за время пребывания в стационаре – при поступлении и при выписке.

Ранее мы подробно изложили анализ полученных данных в отношении прогностической ценности ряда биомаркеров и их комбинаций [26–28]. Самую высокую информативность имели концентрации sST2, NT-proBNP и копептина, определенные после достижения компенсации, а также степень снижения уровня sST2 за время пребывания в стационаре (ΔsST2). Важно подчеркнуть, что несмотря на отсутствие достоверных различий по прогностической значимости этих показателей, использование концентрации sST2, в том числе в комбинации с NT-proBNP или ΔsST2, выглядело наиболее перспективным.

В настоящее время многомаркерный подход в стратификации риска и оценке прогноза у пациентов с СН представляет большой интерес и активно изучается в связи с наличием потенциальных преимуществ по сравнению с ныне существующими моделями оценки прогноза. В исследовании MARKED (Multi mARKer Emergency Dyspnea) [29] с использованием широкого спектра панели маркеров (высокочувствительный С-реактивный белок, вчТрТ, цистатин С, NT-proBNP, галектин-3) впервые было продемонстрировано, что с увеличением количества повышенных маркеров наблюдался прогрессивный рост смертности от сердечно-сосудистых причин в кратко- и среднесрочном периоде.

В нашем исследовании был использован другой набор маркеров, выборка пациентов также отличалась от таковой в приведенной выше работе. Тем не менее в результате получены те же тенденции в виде прогрессивного роста ОР в зависимости от количества показателей, превышающих отрезные значения концентрации изученных биомаркеров. Таким образом, многомаркерная стратегия обеспечивает достаточно точный прогноз у больного СН. Однако на практике использование большого количества показателей невозможно. Поэтому актуальным представляется определение максимум 2 маркеров, позволяющих наиболее точно стратифицировать риск у пациентов с ХСН.

В настоящей работе мы использовали метод реклассификации, позволяющий напрямую сравнить прогностическую силу различных моделей. Результаты исследования демонстрируют большие возможности sST2 в стратификации риска у пациентов с ХСН, перенесших декомпенсацию. Оказалось, что по прогностической способности sST2 не только не уступает, но и превосходит традиционные маркеры риска, включая NT-proBNP у больных с декомпенсированной СН. Самой информативной в отношении риска развития ККТ оказалась комбинация концентраций sST2 и NT-proBNP при определении их в момент выписки из стационара. Однако sST2 в изолированном виде в отличие от NT-proBNP лишь немного уступает комбинации – реклассификация составила всего –1,9%. Таким образом, именно добавление sST2 к NT-proBNP, но не наоборот, значительно усиливает прогностическую ценность модели (реклассификация при сравнении NT-proBNP и NT-proBNP + sST2 составила –8,1%).

Таблица 6. Реклассификация

«Новая» модель	«Старая» модель	Реклассификация, %
sST2	Копептин	9,2
ΔsST2	Копептин	8,5
NT-proBNP+sST2	Копептин	12,3
sST2+ ΔsST2	Копептин	19,8
sST2+ ΔsST2	NT-proBNP+sST2	–6,1
sST2	NT-proBNP+sST2	–1,9
sST2	Копептин + sST2	2,6
sST2	Копептин + NT-proBNP	2,3
NT-proBNP+sST2	Копептин + sST2	5,9
NT-proBNP+sST2	Копептин + NT-proBNP	7,3
NT-proBNP	NT-proBNP + sST2	–8,1
NT-proBNP+sST2 при выписке	NT-proBNP + sST2 при поступлении	18

ΔsST2 – процент изменения концентрации sST2 за период госпитализации

Чем же объясняется такое преимущество sST2 над остальными маркерами? ST2 является представителем семейства рецепторов интерлейкина-1 и представлен двумя изоформами – растворимой (sST2) и мембраносвязанной формами рецептора (ST2L). Лигандом ST2 является цитокин интерлейкин-33 (ИЛ-33), который, связываясь с ST2L, оказывает кардиопротективное действие, предотвращая гипертрофию и фиброз миокарда, а в итоге и ремоделирование сердца [30–32]. В свою очередь, sST2 является ловушкой для ИЛ-33 и препятствует его взаимодействию с ST2L и последующей кардиопротекции. В настоящее время известны два источника sST2 – кардиомиоциты, секретирующие его в ответ на биомеханическую перегрузку [32, 33], и эндотелиальные клетки сосудов [34]. Вероятно, в момент декомпенсации СН первый механизм преобладает, что и объясняет тесную корреляцию концентраций sST2 и NT-proBNP при поступлении в стационар. При достижении компенсации значение давления наполнения ЛЖ, как стимула синтеза sST2, уменьшается, что сопровождается уменьшением силы корреляции этих двух биомаркеров. Таким образом, концентрация sST2, определенная при выписке, интегрально отражает степень «напряжения» нескольких ключевых путей в патогенезе СН (такие как фиброз, воспаление и миокардиальный стресс) [33, 35]. Это выгодно отличает его от NT-proBNP, являющегося сегодня «золотым стандартом» диагностики СН и стратификации риска у больных, и повышение концентрации sST2, безусловно, имеет негативное клиническое и прогностическое значение [36–40]. Это позволяет характеризовать sST2, как более сложную «модель», отражающую течение СН у конкретного больного, и определяет широкие возможности для его применения в качестве точного инструмента в стратификации риска у больных СН. Важным преимуществом sST2 перед NT-proBNP является его меньшая зависимость от возраста, индекса массы тела и сопутствующих заболеваний пациента, в первую очередь от функции почек, а также умеренная биологическая и индивидуальная вариабельность [41–44]. Все изложенное объясняет отсутствие значительного улучшения прогностической модели при добавлении к sST2 натрийуретического пептида.

Наши результаты в целом совпадают с данными ряда других исследований, показавших, что концентрация sST2 является независимым предиктором неблагоприятного прогноза как при острой, так и при стабильной СН [36–40, 45]. Мета-анализ A. Aimo и соавт., в который было включено 10 исследований острой СН, продемонстрировал, что концентрация sST2, определенная как при госпитализации, так и при выписке, обладает прогностической ценностью в отношении наступления смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти и комбинированной точки (смерть от всех причин и повторная госпитализация по поводу СН). В то же время только значение sST2, определенное при выписке, являлось предиктором повторной госпитализации в связи с СН [38]. Следует отметить, что при сравнении данных, полученных в нашей работе и в мета-анализе, надо учитывать, что некоторые исследования, вошедшие в данный мета-анализ, были весьма гетерогенными – в 6 медиана ФВ ЛЖ равнялась 40% и более (максимально 57%), т. е. включались пациенты как со сниженной, так и с сохраненной ФВ, большое число больных имели СН *de novo*, что не могло не отразиться на результатах.

Анализ, проведенный в рамках большого проекта PARADIGM-HF, в который были включены 2002 пациента со стабильной ХСН, выявил линейную и независимую связь базального уровня sST2 с исходом заболевания. Повышение уровня sST2 через 1 месяц было связано с ухудшением прогноза у пациента, а снижение – с улучшением [45].

Наконец, исследование TRIUMPH, в которое были включены почти 500 пациентов с острой СН, не только продемонстрировало, что концентрация sST2, определенная исходно и особенно повторно, является предиктором наступления ККТ (смерть от всех причин и повторная госпитализация), но и что уровень этого маркера повышается за несколько недель до наступления события [46]. Это обстоятельство делает весьма перспективным использование sST2 не только для стратификации риска, но и для контроля эффективности лечения больных СН.

Заключение

Результаты проведенного исследования с применением многомаркерной стратегии для стратификации риска у пациентов после острой декомпенсации сердечной недостаточности свидетельствуют, что наличие у больного значений выше отрезных для 3 маркеров и более при выписке из стационара отражает крайне высокий риск развития неблагоприятных исходов в течение 1 года наблюдения. Очевидно, что такой подход требует дальнейшего изучения, накопления научных данных для определения места многомаркерной стратегии у больных сердечной недостаточностью. Важным ограничивающим фактором является высокая стоимость данного подхода.

Наиболее рациональным для клинической практики является использование 1–2 маркеров, обладающих максимальной прогностической ценностью, что позволяет избежать потерь в точности стратификации. Проведенный в настоящей работе анализ, включая реклассификацию, наиболее сильных маркеров-предикторов доказал, что наибольшую прогностическую цен-

ность имеет комбинация значений sST2 и NT-proBNP, определенная при выписке из стационара.

В то же время самым ценным биомаркером для стратификации риска у больных после острой декомпенсации сердечной недостаточности в нашем исследовании оказался sST2, минимально уступавший в этом отношении комбинации sST2 и NT-proBNP.

Важно, что данный маркер позволяет как самостоятельно, так и в составе многофакторных моделей прогнозировать наступление ККТ исследования в отличие от копептина, который, демонстрируя в однофакторном анализе сопоставимую прогностическую способность с NT-proBNP, в многофакторных моделях не улучшал, а ухудшал ценность этих моделей для стратификации риска.

Таким образом, для стратификации риска у пациентов, перенесших декомпенсацию хронической сердечной недостаточности, следует использовать комбинацию значений sST2 и NT-proBNP или только концентрацию sST2 при выписке из стационара, что является основным выводом нашей работы. Наибольший риск развития конечной комбинированной точки имеют больные, у которых уровни данных биомаркеров превышают отрезные значения: 37,8 нг/мл для ST2 и 1696 пг/мл для NT-proBNP.

Конфликт интересов не заявлен.

Благодарность: всем сотрудникам Отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics – 2012 Update A Report from the American Heart Association. Circulation 2012;125:188–197. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182456d46
2. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2010 Feb 23;121(7):948–954. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192666
3. Blecker S., Paul M., Taksler G. et al. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. J Am Coll Cardiol 2013;61(12):1259–1267. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.038
4. Heidenreich P.A., Albert N.M., Allen L.A. et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circ Heart Fail 2013;6(3):606–619. DOI: 10.1161/HHF.0b013e318291329a
5. Maggioni A.P., Dahlström U., Filippatos G. et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail 2013;15(7):808–817. DOI: 10.1093/eurjhf/hft050
6. Roger V.L., Weston S.A., Redfield M.M. et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. JAMA 2004;292(3):344–350. DOI: 10.1001/jama.292.3.344
7. D. Levy, S. Kenchaiah, M. G. Larson et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med 2002;347(18):1397–1402. DOI: 10.1056/NEJMoa020265
8. P. Ponikowski, A. A Voors, S. D Anker et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37(27):2129–2200. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128
9. Fomin I.V., Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju. et al. Chronic heart failure prevalence in European part of Russian Federation – results of JePOHA-CHF. Russian Heart Failure Journal 2006;7(1):4–7. Russian (Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. Сердечная недостаточность 2006;7(1): 4–7).
10. Harjola V.P., Follath F., Nieminen M.S. et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. Eur J Heart Fail 2010;12(3):239–248. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq002
11. Maggioni A.P., Dahlström U., Filippatos G. et al; Heart Failure Association of ESC (HFA). EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail 2010;12:1076–1084. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq154
12. Krumholz H.M., Merrill A.R., Schone E.M. et al. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2009;5:407–413. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.883256
13. Pocock S.J., Wang D., Pfeffer M.A. et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 2006;27:65–75. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi555
14. W. C. Levy, D. Mozaffarian, D. T. Linker et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. Circulation 2006;113:1424–1433. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102
15. Bouvy M., Heerdink E.R., Leufkens H.G., Hoes A.W. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. Heart 2003;89:605–609. PMID: 12748212
16. Maisel A., Mueller C., Adams K. Jr et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. Eur J Heart Fail 2008;10:824–839. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014.
17. Zairis M.N., Tsiaousis G.Z., Georgilas A.T. et al. Multimarker strategy for the prediction of 31 days cardiac death in patients with acutely decompensated chronic heart failure. Int J Cardiol 2010;141:284–290. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.12.017.
18. Lassus J., Gayat E., Mueller C. et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. Int J Cardiol 2013;168:2186–2194. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.228.
19. Ishii J., Nomura M., Nakamura Y. et al. Risk stratification using a combination of cardiac troponin T and brain natriuretic peptide in patients hospitalized for worsening chronic heart failure. Am J Cardiol 2002;89:691–695.
20. Chow S.L., Maisel A.S., Anand I. et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure. A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2017;135:e1054–e1091. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000490
21. Tereschenko S.N., Zhirov I.V., Narusov O.Yu. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic and acute heart failure. Kardiologicheskii Vestnik 2016;2:3–33. Russian (Терещенко С.Н., Жиров И.В., Нарусов О.Ю., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности. Кардиологический вестник 2016;2:3–33).
22. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. et al. National clinical guidelines (OSSN, RKO, RNMOT) on diagnostics and treatment of chronic heart failure (4th edition). Russian Heart Failure Journal 2013;81(7):379–472. Russian (Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и

РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность 2013;81(7):379–472).
23. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. 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. J Am Coll Cardiol 2013;62(16):147–239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019
24. Leening M.J., Vedder M.M., Witteman J.C. et al. Net reclassification improvement: computation, interpretation, and controversies: a literature review and clinician's guide. Ann Intern Med 2014;160(2):122–131.
25. Pepe M.S. Problems with risk reclassification methods for evaluating prediction models. Am J Epidemiol 2011;173(11):1327–1335. DOI: 10.7326/M13-1522
26. Skvortsov A.A., Protasov V.N., Narusov O.Yu. et al. Supression of tumorogenicity 2 increases opportunities in patients long-term risk stratification after acute heart failure decompensation. Kardiologiya 2017;57(1):48–58. DOI: 10.18565/cardio.2017.1.48-58. Russian (Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю. и др. Определение концентрации растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа расширяет возможности в стратификации риска больных после перенесенной декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Кардиология 2017;57(1):48–58). DOI: 10.18565/cardio.2017.1.48–58.
27. Skvortsov A.A., Protasov V.N., Narusov O.Yu. et al. Head to Head Comparison of Suppression of Tumorogenicity 2 and Copeptin Significance for Prognosis of Patients After Acute Heart Failure Decompensation. Kardiologiya 2017;57(9):21–33. DOI: 10.18087 / cardio. 2017.9.10028. Russian (Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю. и др. Растворимый рецептор подавления туморогенности 2-го типа против копептина: прямое сравнение значения определения новых биомаркеров для прогноза у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью. Кардиология 2017;57(9):21–33. DOI: 10.18087/cardio. 2017.9.10028.
28. Protasov V.N., Skvortsov A.A., Narusov O.Yu. et al. Supression of tumorogenicity 2 significance in patients with heart failure decompensation. Russian Heart Failure Journal 2017;18(4):279–289. DOI:10.18087/rhfj.2017.4.2370. Russian (Протасов В.Н., Скворцов А.А., Нарусов О.Ю. и др. Изменение концентрации растворимого ST2-рецептора за время госпитализации и прогноз больных декомпенсированной сердечной недостаточностью. Журнал Сердечная недостаточность 2017;18(4):279–289. DOI:10.18087/rhfj.2017.4.2370).
29. Eurlings L.W., Sanders-van Wijk S., van Kimmenade R. et al. Multimarker Strategy for Short-Term Risk Assessment in Patients With Dyspnea in the Emergency Department. J Am Coll Cardiol 2012;60:1668–1677. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.040
30. Schmitz J., Owyang A., Oldham E. et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. Immunity 2005;23:479–490. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.09.015
31. Kakkar R., Lee R.T. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. Nat Rev Drug Discov 2008;7:827–840. DOI: 10.1038/nrd2660
32. Sanada S., Hakuno D., Higgins L.J. et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. J Clin Invest 2007;117:1538–1549. DOI: 10.1172/JCI30634
33. Weinberg E.O., Shimpo M., De Keulenaer G.W. et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. Circulation 2002;106:2961–2966. DOI: 10.1161/01.CIR.0000038705.69871.D9
34. Bartunek J., Delrue L., Van Durme F. et al. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load. J Am Coll Cardiol 2008;52:2166–2174. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.09.027
35. Chackerian A.A., Oldham E.R., Murphy E.E. et al. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex. J Immunol 2007;179:2551–2555. DOI: 10.4049/jimmunol.179.4.2551
36. Manzano-Fernandez S., Mueller T., Pascual-Figal D. et al. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. Am J Cardiol 2011;107:259–267. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.09.011
37. Ky B., French B., McCloskey K. et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. Circ Heart Fail 2011;4:180–187. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223
38. Aimo A., Vergaro G., Passino C. et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 in chronic heart failure: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol HF 2017;5:280–286. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.010
39. Shah R.V., Chen-Tournoux A.A., Picard M.H. et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea. Circ Heart Fail 2009;2:311–319. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.833707
40. Rehman S.U., Mueller T., Januzzi J.L. Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. JACC 2008;52:1458–1465. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.042
41. Kim M.S., Jeong T.D., Han S.B. et al. Role of Soluble ST2 as a Prognostic Marker in Patients with Acute Heart Failure and Renal Insufficiency. J Korean Med Sci 2015;30(5):569–575. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.5.569.
42. Dieplinger B., Januzzi J.L. Jr, Steinmair M. et al. Analytical and clinical evaluation of a novel highsensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma — the Presage ST2 assay. Clin Chim Acta 2009;409:33–40. DOI: 10.1016/j.cca.2009.08.010
43. Mueller T., Zimmermann M., Dieplinger B. et al. Comparison of plasma concentrations of soluble ST2 measured by three different commercially available assays: the MBL ST2 assay, the Presage ST2 assay, and the R&D ST2 assay. Clin Chim Acta 2012;413:1493–1494. DOI: 10.1016/j.cca.2012.06.021
44. Wu A.H.B., Wians F., Jaffe A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: Implication on interpretation of test results. Am Heart J 2013;165:995–999. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.02.029
45. O'Meara E., Prescott M.F., Claggett B. et al. Independent Prognostic Value of Serum Soluble ST2 Measurements in Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). Circ Heart Fail 2018;11:e004446. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004446
46. van Vark L.C., Lesman-Leegte I., Baart S.J. et al. Prognostic Value of Serial ST2 Measurements in Patients With Acute Heart Failure. JACC 2017;70(19):2378–88. DOI: 10.1016/j.j acc.201709.026

Материал поступил в редакцию 04/09/2018