

Скворцов А. А., Нарусов О. Ю., Муксинова М. Д.

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

sST2 – БИОМАРКЕР ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА И МОНИТОРИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ключевые слова: ОДСН; биомаркеры; sST2

Ссылка для цитирования: Скворцов А. А., Нарусов О. Ю., Муксинова М. Д. sST2 - биомаркер для оценки прогноза и мониторинга больных декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2019;59(11S):18–22

РЕЗЮМЕ

Обзорная статья посвящена значению определения концентраций нового биомаркера растворимого ST2 рецептора (sST2) для оценки прогноза и мониторинга эффективности лечения больных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН) во время эпизода декомпенсации и при длительном наблюдении после выписки из стационара. В статье детально проанализирована целесообразность определения концентраций sST2 у больного с ОДСН во время госпитализации, при поступлении и выписке из стационара, показано значение изменения уровня биомаркера за период активного лечения для стратификации риска пациентов, представлены оптимальные пороговые значения sST2, на которые следует ориентироваться при выделении больных высокого и очень высокого риска. Подчеркнута важность последующего мониторинга концентрации маркера при длительном наблюдении для предотвращения риска развития смерти, повторной декомпенсации/госпитализации из-за СН, показаны потенциальные преимущества выбора sST2 в качестве наиболее оптимального маркера для серийного измерения при длительном наблюдении, так же как и оценки эффективности проводимого лечения больных СН по сравнению с «классическим» вариантом – натрийуретическими пептидами.

Skvortsov A. A., Narusov O. Yu., Muksinova M. D.

FSBO National Medical research center of cardiology

of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, 3rd Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552

SOLUBLE ST2 – BIOMARKER FOR PROGNOSIS AND MONITORING IN DECOMPENSATED HEART FAILURE

Keywords: ADHF; biomarkers, sST2

For citation: Skvortsov A. A., Narusov O. Yu., Muksinova M. D.

Soluble ST2 – biomarker for prognosis and monitoring in decompensated heart failure. *Kardiologiya*. 2019;59(11S):18–22

SUMMARY

The review aims to appraise the value of determining the concentrations of the new biomarker sST2 for assessing prognosis and monitoring treatment effectiveness of patients with decompensated heart failure during an episode of decompensation and during long-term follow-up after discharge from the hospital. The article analyses in detail the expedience of sST2 measurement in a patient with ADHF on admission and discharge from the hospital and the changes in the biomarker level during the period of active treatment for risk-stratification in patients, presents the optimal threshold values of sST2, which should be oriented when selecting patients with high and very high risk. The importance of subsequent monitoring of the marker concentration during long-term observation is emphasized to predict the risk of death, HF re-decompensation / HF rehospitalization. The potential benefits of choosing sST2 as the optimal marker for serial measurement during long-term follow-up, as well as evaluating the treatment effectiveness in patients with HF, compared to the “classical” variant - natriuretic peptides are shown.

Information about the corresponding author: Skvortsov A.A., e-mail: skvortsov00@yandex.ru

Введение

Сердечная недостаточность (СН) является одной из важнейших проблем общественного здравоохранения [1–7]. По мере старения населения растет распространенность СН, что напрямую связано с расширением арсенала эффективных методов лечения СН, увеличением выживаемости пациентов после ИМ, возрастанием частоты сердечно-сосудистых (СС) ФР среди населения в целом.

Несмотря на самые последние достижения в диагностике и лечении, внедрение в повседневную практику новых лекарственных препаратов и передовых технологий, у больных СН сохраняется высокий уровень смертности и повторных госпитализаций и в настоящее время, что особенно характерно для пациентов, перенесших острую декомпенсацию СН (ОДСН) [2, 8–10].

Пациенты после перенесенной декомпенсации СН имеют наиболее высокий риск смерти/повторной госпи-

тализации на протяжении всего первого года после выписки из стационара. Годичная смертность у этих больных составляет 16,4–23,2%, достигая 29% при учете госпитальной летальности [4, 8–11]. Особенно высокая частота повторных обращений по поводу декомпенсации и госпитализаций из-за СН пациентов после ОДСН наблюдается в течение первых 30 дней после выписки из стационара – до 20–25% [10].

Этот факт определяет актуальность поиска новых, современных маркеров оценки прогноза и эффективности терапии. Точность оценки риска развития неблагоприятного СС события и эффективности проводимых лечебных мероприятий у конкретного больного является ключевым моментом, позволяет персонализировать подходы к его лечению, выбирать наиболее рациональную и оправданную тактику ведения пациента.

В этой связи за последнее десятилетие значительно вырос интерес к использованию для этих целей биомаркеров. Согласно современным представлениям, определение значений мозгового натрийуретического пептида (BNP) и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) рекомендовано для подтверждения диагноза и уточнения прогноза больных СН [6, 12]. Однако хорошо известно, что натрийуретические пептиды (НУП) отражают лишь одно из многих важных звеньев патогенеза СН, и интерпретация результатов определения концентрации этих пептидов зачастую бывает значительно затруднена из-за доказанной зависимости концентрации BNP и NT-proBNP от функции почек, ИМТ, возраста и пола, наличия выраженной биологической вариации [13–17].

Для успешного использования в клинической практике, в том числе и у больных СН, любой современный биомаркер должен соответствовать определенным требованиям [18]. Основными из них являются следующие: значения биомаркера должны находиться в прямой взаимосвязи с наиболее важными патофизиологическими механизмами развития и прогрессирования СН; результаты измерения не должны дублировать значения измерения других биомаркеров, а концентрации биомаркера должны иметь важное клиническое значение, позволяющее врачу более точно и достоверно или подтвердить/исключить диагноз СН, или оценить прогноз, или эффективность проводимой терапии; необходима высокая аналитическая точность измерения уровня биомаркера.

Из многочисленных новых биомаркеров, изученных за последние годы, одним из самых перспективных для расширения наших возможностей в оценке риска и эффективности проводимого лечения у больных СН является «растворимый» ST2 рецептор (sST2).

Как показали проведенные исследования, в том числе выполненные и нами, этот маркер показал свой потенциал и превосходство над другими новыми биомаркерами в стратификации риска и оценке эффективности лечения больных с острой декомпенсированной и ХСН, что явилось основанием для введения измерения концентрации sST2 в рекомендации по СН Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологии для уточнения стратификации риска пациентов с ОДСН и ХСН [19]. Наша статья посвящена рассмотрению вопросов, связанных не только с применением биомаркера для уточнения прогноза, но и возможности использования sST2 в качестве инструмента оценки эффективности проводимого лечения у больных с ОДСН.

Биология sST2

Биология системы ST2 достаточно сложна, всестороннее рассмотрение сложного пути взаимодействия интерлейкина (IL) – 33/ST2 выходит за рамки нашего обзора, и более подробно информация представлена в ранее опубликованных статьях, специально посвященных этому вопросу [20].

Белок ST2 является членом суперсемейства Toll-like рецепторов IL-1. Ген ST2, обнаруженный в хромосоме 2q12, экспрессируется в 4 изоформах, включая трансмембранную форму (ST2-лиганд, или ST2L) и растворимую, циркулирующую форму (sST2) [20].

Первые исследования, проведенные в 1989 г., показали, что ST2-рецептор является важным медиатором воспалительных процессов с участием тучных клеток и CD4+ Т-хелперов 2 типа и продуцированием Th2-ассоциированных цитокинов [21, 22]. Впоследствии ST2 длительное время ассоциировался исключительно с различными заболеваниями, преимущественно воспалительного характера, связанными с преобладающим Th2-ответом, такими как бронхиальная астма, легочный фиброз, ревматоидный артрит, коллагеновые сосудистые заболевания, септический шок, злокачественные новообразования и язвенные колиты [23–26].

Значение ST2 при заболеваниях СС системы впервые было предположено в 2002 г., после того как Weinberg E. O. с коллегами в экспериментальном исследовании с помощью модели *in vitro* идентифицировали экспрессию sST2 и ST2L при развитии механического стресса кардиомиоцитов (КМЦ) [27].

Последующее определение в 2005 г. рецепторного лиганда ST2 (IL-33) позволило уточнить пути проведения сигнала в системе ST2/IL-33 и подтвердило важность этой системы при сердечной патологии [28]. В неповрежденном сердце IL-33, продуцируемый сердечными фибробластами и КМЦ, связывается с ST2L, и этот комплекс активирует ряд внутриклеточных сигналь-

ных каскадов, что в свою очередь приводит к активации нуклеарного фактора (NF) – κB и предотвращению развития фиброза и гипертрофии [29, 30].

При СН растворимый sST2, изоформа, измеряемая современными тест-системами, выступает в качестве ловушки-рецептора для IL-33. Анализ неонатальных КМЦ крысы и сердечных фибробластов показал, что введение sST2 сопровождалось блокадой благоприятных антигипертрофических и антифибротических эффектов IL-33 дозозависимым образом, что также было подтверждено в исследованиях *in vivo* [29–31]. Повышенная экспрессия sST2-рецептора и его последующее взаимодействие с IL-33 не сопровождается кардиопротективным эффектом, блокирующим развитие неблагоприятного ремоделирования сердца, так как sST2 представляет собой свободную, растворимую форму и не имеет ни трансмембранного, ни внутриклеточного доменов, что лишает его способности индуцировать клеточный ответ и снижает вероятность кардиопротективных эффектов лиганд-рецепторного взаимодействия ST2L–IL-33 [29].

Экспрессия гена sST2-рецептора существенно увеличивается в КМЦ и фибробластах, подвергшихся механической деформации, в том числе при увеличении степени напряжения миокарда камер сердца у больных СН [27]. Аналогичные изменения происходят и с IL-33, повышенная концентрация которого выявляется в условиях миокардиального стресса [28]. В этой связи уровень концентрации sST2 у больных СН может выступать в качестве суррогатного маркера выраженности фиброза, ремоделирования, воспаления и объемной нагрузки на сердце, что объясняет его широкие возможности для применения в стратификации риска и оценки эффективности проводимого лечения больных ОДСН и ХСН.

Крайне важный вопрос об источнике (-ах) циркулирующего sST2 в системе кровообращения остается на сегодняшний день открытым. Согласно результатам проведенных исследований, повышение экспрессии РНК ST2 в КМЦ при миокардиальном стрессе не сопровождается увеличением концентрации маркера в крови коронарного синуса, и транскардиальный градиент остается без изменения [32–34], что предполагает наличие в том числе немиеокардиальных источников этого биомаркера. Не исключено, что этим важным источником может являться как сосудистая сеть, так и легкие [34–36].

Последние исследования с созданием экспериментальной модели ишемической СН вследствие острого ИМ показали, что альвеолярные эпителиальные клетки потенциально представляют собой важнейший источник продукции sST2, и в ответ на механический стресс регистрируется значимая и устойчивая легочная продукция sST2. Также легочной генез происхождения циркулирующего sST2 при сердечной патологии подтверждается наличием мар-

кера в аспириате бронхов у больных с кардиогенным отеком легких [36].

Тем не менее для окончательного суждения об основном источнике sST2 у больных с СН данных на сегодняшний день недостаточно, что требует проведения дополнительных исследований.

Способы определения sST2

В ранних исследованиях у больных СН для определения sST2 использовались неточные форматы иммуноферментного анализа (ELISA). Несмотря на предоставление полезной прогностической информации в условиях исследования, такие тест-системы были ограничены низкой чувствительностью к концентрациям sST2, особенно у здоровых лиц, имели низкую аналитическую точность наряду с высокими коэффициентами вариации. Как следствие, только повышенные значения sST2 могли быть обнаружены с любой степенью точности. В последующем были разработаны новые высокочувствительные количественные тесты измерения активности ST2 (Presage ST2®), которые разрешены контролирующими органами Европейского Союза и Соединенных Штатов для клинического применения, в том числе и для оценки прогноза больных СН.

Метод Presage ST2® обладает высокой точностью (коэффициент вариации <5%) даже при определении очень низких концентраций аналита [37], что позволяет определить уровни биомаркера у 100% обследуемых [38]. На сегодняшний день известно, что концентрация sST2 зависит от пола (выше у мужчин), повышается с возрастом, увеличена у больных с СД и гипертонией [38], но такое заболевание, как астма, не влияет на концентрацию биомаркера, несмотря на его участие в патогенезе аллергических и иммунологических заболеваний [25]. Важно, что в отличие от НУП, на концентрацию sST2 не оказывают значительного влияния ИМТ или наличие почечной недостаточности, что является основным недостатком определения значений BNP или NT-proBNP [15, 17, 39, 40]. Верхним контрольным пределом для этого метода определения ST2 установлено значение, равное 35 нг/мл – 95% здоровых людей имеют значение ниже этого порогового уровня [18].

Недавно в клиническую практику вошел количественный экспресс-метод измерения sST2 в плазме человека, позволяющий проводить тестирование у постели больного [Aspect-PLUS ST2 (Critical diagnostics, Сан-Диего, Калифорния, США)]. В настоящее время данный метод одобрен для применения в странах Европы.

Значение sST2 при ОДСН

Значение определения концентраций sST2 у больного с ОДСН во время госпитализации

На сегодняшний день ST2 не является признанным диагностическим маркером СН [41, 42], и наибольшую цен-

ность измерение концентраций sST2 у больных с ОДЧН и ХСН имеет для определения прогноза и стратификации риска. Причем у больных с этой патологией sST2 является независимым предиктором развития нежелательных СС событий, улучшая прогностическую силу моделей дополнительно к известным клинико-инструментальным и биологическим маркерам, включая НУП [18, 43–47].

Первоначально прогностическое значение sST2 было установлено у больных с внезапно возникшей одышкой в исследовании PRIDE, в котором более высокие концентрации были связаны с развитием острой СН и прогнозировали значительный риск смерти больного на протяжении 1 года наблюдения по сравнению с выжившими ($p < 0,001$) [41].

В этом же исследовании, также как и в клиническом испытании Q. Henry-Okafor с соавт., уровни sST2 имели определенное диагностическое значение и были выше в группе больных с ОДЧН по сравнению с пациентами с одышкой иной этиологии ($p < 0,001$) [41, 42]. При проведении ROC-анализа для верификации диагноза ОДЧН площадь под кривой (AUC) составляла соответственно 0,62 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,56–0,69) (PRIDE) и 0,74 (95% ДИ: 0,70–0,78) (Q. Henry-Okafor). Однако эти значения по своей значимости уступали соответствующим кривым для концентраций NT-proBNP в сравниваемых когортах пациентов с ОДЧН.

Тем не менее и исследование PRIDE, и проведенные в последующем другие многочисленные работы подтвердили высокую ценность данного маркера в определении прогноза и стратификации риска больных СН. Недавно опубликованные результаты мета-анализов исследований при ОДЧН и ХСН подтвердили значимость sST2 как независимого маркера прогноза больных СН [48, 49].

На основании результатов проведенных исследований было установлено пороговое значение sST2 для больных ОДЧН, равное 35 нг/мл (Presage ST2 assay). При анализе группы больных с ОДЧН с использованием референсного на сегодняшний день метода определения концентрации sST2, Presage ST2 assay, предполагается, что средние значения маркера должны быть выше 35 нг/мл у больных на момент поступления в клинику с симптомами ОДЧН [18].

В то же время больные с ОДЧН со значительным превышением порогового уровня маркера имеют более высокий риск развития смерти, повторной декомпенсации и госпитализации при длительном наблюдении после выписки из стационара. В исследовании PRIDE средняя концентрация sST2 на момент поступления составила 42,7 нг/мл (от 26,3 до 78,9 нг/мл), и у умерших больных в течение 1-го года наблюдения исходные значения маркера существенно превышали концентрации пептида, определенные у выживших пациентов (67,4 и 35,8 нг/мл; $p < 0,001$) [18, 41].

На сегодняшний день больные со значениями маркера ~ 70 нг/мл и выше при поступлении в стационар с симптомами ОДЧН должны быть отнесены к пациентам очень высокого риска наступления смерти в течение первых 30 дней и при длительном наблюдении после выписки из стационара [11, 50–52]. В то же время, согласно результатам недавно опубликованного мета-анализа с включением баз данных 10 исследований 4835 пациентов с ОДЧН и средним периодом наблюдения 13,5 месяцев, если для стратификации риска смерти больного с ОДЧН по любой или СС причине для краткого или долгосрочного прогноза концентрации sST2 имеют практически равную ценность, независимо от времени их определения (поступление или выписка), то для определения вероятности развития повторной декомпенсации/госпитализации из-за СН необходимо ориентироваться на значения маркера у больного только при выписке из стационара [48].

Согласно результатам нашего исследования, в которое было включено 159 пациентов с ОДЧН (без острой СН de novo) и сниженной ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ) $< 40\%$, риск развития комбинированной конечной точки (ККТ) исследования – смерти по СС причине, повторной декомпенсации/госпитализации из-за СН при краткосрочном и длительном наблюдении больного после перенесенной декомпенсации СН был значимо выше при наличии у пациента отрезных значений sST2 $\geq 60,2$ нг/мл (относительный риск (ОР) 3,97; 95% ДИ: 1,65–9,55, $p = 0,002$) и $\geq 37,8$ нг/мл (ОР 6,755; 95% ДИ: 3,026–15,082, $p < 0,0001$) соответственно при поступлении и выписке из стационара [11]. Следует отметить справедливость выделения пограничного значения sST2 ~ 70 нг/мл, определяемого при поступлении, и предлагаемого на сегодняшний день для выделения больных с ОДЧН очень высокого риска: уровень sST2 в группе больных, имевших хотя бы 1 эпизод развития СС события, в нашем исследовании находился именно в этих пределах – 72,06 (59,27–117,75) нг/мл против 53,64 (37,04–72,36) нг/мл у пациентов без наличия эпизодов ККТ при длительном наблюдении.

Важно подчеркнуть, что для определения ККТ – смерти по СС причине, повторной декомпенсации/госпитализации из-за СН – наибольшую прогностическую ценность имело измерение значений sST2 непосредственно при выписке больного из клиники после перенесенной декомпенсации СН, что было отмечено и авторами других исследований и является крайне оправданным при проведении только однократного определения концентрации маркера за период госпитализации больного ОДЧН. Закономерно, что в зависимости от обследованного контингента больных были найдены отличные от определенного нами (37,8 нг/мл) отрезные значения sST2 (от 33,2 до 36,3 нг/мл), которые мы должны принимать во внимание

при стратификации риска больного после перенесенной декомпенсации СН [18, 44, 53].

Также важную дополнительную информацию для прогноза больного с ОДЧН может дать выраженность изменения уровня sST2 при серийном измерении значений маркера за время госпитализации. Такой контроль может быть крайне важен у больных с ОДЧН с длительным анамнезом СН, выраженным ремоделированием, гипертрофией и фиброзом ЛЖ, имеющих исходно очень высокие значения sST2, и в лечении которых мы можем опираться только на степень снижения концентрации маркера за период госпитализации в связи со сложностью достижения необходимого обозначенного выше порогового значения маркера при выписке из стационара. Также степень изменения концентраций sST2 за период госпитализации может быть важна и актуальна у пациентов с ОДЧН, имеющих исходно при поступлении низкие значения маркера, менее чем 35 нг/мл (~10% больных с ОДЧН [54]).

В одном из первых исследований по оценке значимости изменения концентраций sST2 при их серийном измерении (S. Voisot с соавт.) была продемонстрирована способность sST2 быстро реагировать в ответ на проводимое лечение при определении значений маркера в первые 4 дня госпитализации из-за ОДЧН. Для снижения риска смерти за период в 90 дней наблюдения было необходимо достичь 15,5% уменьшения концентрации sST2 за первые 4 дня госпитализации. В то же время наиболее негативный прогноз и высокую вероятность смерти через 6 месяцев наблюдения имели пациенты с увеличением значений sST2 на фоне проводимой терапии и концентрацией маркера более 46 нг/мл, определенной на 4-й день лечения [55].

В клиническом испытании T. Breidthardt с соавт., наиболее благоприятный прогноз имели пациенты ОДЧН со снижением концентрации sST2 более чем на 25% (медиана –33%) за первые 48 часов лечения. В этом исследовании у умерших при длительном наблюдении пациентов снижение концентрации маркера составило 25% против 42% у выживших больных ($p < 0,01$) [56].

Согласно нашим данным, шанс развития у больных смерти по СС причине/госпитализации из-за СН при годичном наблюдении в 3,68 раза выше у пациентов с ОДЧН, имеющих недостаточную степень снижения концентрации sST2 за период госпитализации (менее -28,3%). Результаты, полученные нашей группой, согласуются с данными Libre C. С соавт. [57], в котором дельта sST2 являлась независимым предиктором плохого прогноза у больных при годичном наблюдении после выписки из стационара. Медиана изменения концентрации этого маркера за период лечения в стационаре составила в этой работе -28,4%, что было крайне близко по своему значению к результатам нашей группы: -30,13% (-42,07; -17,64)% [11]. Обращает

на себя внимание, что эта цифра фактически соответствует референсной биологической вариабельности маркера, составляющей 30% и значительно превышает его интраиндивидуальную вариабельность (10–11%) [37, 58].

В исследовании ASCEND-HF ($n=858$) было показано, что быстрое снижение концентрации sST2 >30% (у 55% пациентов) в первые 48–72 часа от начала проведения инфузии несиригида ассоциировалось с улучшением прогноза больных при длительном наблюдении (180 дней) [59]. В то же время больные с недостаточной степенью снижения маркера и постоянно высоким (> 60 нг/мл) уровнем sST2 во время проведения инфузии несиригида и через 30 дней после ее прекращения при последующем наблюдении имели наиболее высокий 180-дневный уровень смертности (ОР 2,91, $p=0,04$) по сравнению с остальными пациентами с ОДЧН [59].

Таким образом, ориентируясь на результаты проведенных на сегодняшний день исследований, целевым уровнем снижения концентрации sST2 у больного с ОДЧН за период лечения в стационаре при его серийном контроле необходимо рассматривать значение, близкое к ~30% и более, сопровождающееся параллельным улучшением стандартных клинических и гемодинамических параметров, свидетельствующих о готовности больного к выписке из стационара.

Мониторирование концентрации sST2 у больных после перенесенной ОДЧН

Мониторирование концентрации маркера при длительном наблюдении может быть также крайне важно для предопределения риска развития СС событий у конкретного больного. Наиболее принципиальными моментами возможного выбора sST2 в качестве наиболее оптимального маркера для серийного измерения при длительном наблюдении, так же как и оценки эффективности проводимого лечения больных СН по сравнению с «классическим» вариантом – НУП, являются следующие: sST2 гораздо менее зависим по сравнению с НУП от функции почек, на его активность не влияет ИМТ, маркер имеет несопоставимо более низкую нежели NT-proBNP (BNP в этом случае даже не рассматривается) интраиндивидуальную (11% против 33%) и референсную (30% против 92%) вариабельность, а также индекс индивидуальности (0,25 против 0,92), свидетельствующий о гораздо более высокой степени информативности последовательных определений маркера при серийном измерении [37, 38, 40, 58].

Одним из важных крупных исследований, проведенных с этой целью, было недавно опубликованное клиническое испытание TRIUMPH, в которое было включено 496 пациентов с ОДЧН. Контроль активности sST2 проводился после выписки больных из стационара на про-

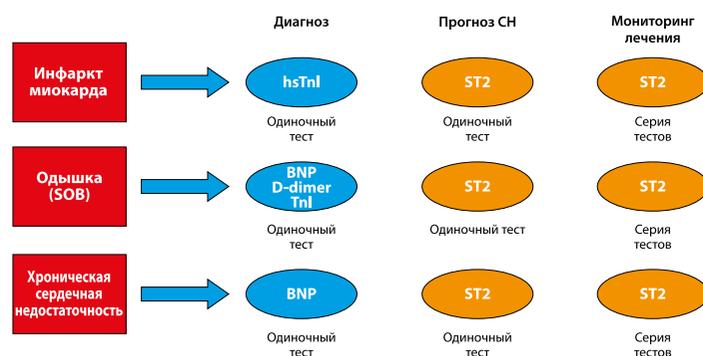
тяжении 1 года наблюдения, что позволило выявить факт повышения уровня этого маркера у больных за несколько недель до наступления СС события [54]. Согласно результатам L. Van Vark с соавт., характер изменения кривой концентрации sST2 при серийном измерении в ходе длительного наблюдения может выступать в качестве дополнительного независимого предиктора развития основной конечной точки исследования – смерти по любой причине/повторной госпитализации из-за СН. В этом случае U-кривая изменения уровня sST2 при серийном определении, отражающая повторное повышение концентрации маркера после первоначального снижения, является негативным прогностическим признаком риска развития нежелательных СС событий по сравнению с больными, имеющими J-кривую изменения значений sST2 и, как следствие, благоприятный прогноз при длительном наблюдении. Также результаты этого исследования показали, что повторные измерения уровня sST2 предоставляют дополнительную, независимую прогностическую информацию к исходному и повторным показателям измерения значений NT-proBNP. Наиболее вероятно, это связано с тем фактом, что по сравнению с НУП sST2 отражает различные основные патофизиологические процессы СН.

Результаты дополнительного анализа нашего исследования, о котором уже упоминалось в этом обзоре, были представлены на последнем Европейском конгрессе по СН в Афинах в 2019 г. и полностью согласуются с данными клинического испытания TRIUMPH, несмотря на имеющиеся отличия по обследованному контингенту пациентов [60]. Анализ концентрации sST2 и NT-proBNP проводился при поступлении, в день выписки и далее серийно на 90-й, 180-й и 365-й дни амбулаторного наблюдения и показал средний прирост концентрации sST2 на 35,65% ($p=0,02$) при определении значений маркера даже за несколько недель до развития ККТ исследования (декомпенсация/госпитализация из-за СН/смерть по СС причине). Согласно результатам нашей работы, у больных при предшествующем развитию нежелательного СС события измерении уровня маркеров концентрации sST2 были значимо выше, как по сравнению с последним определением концентрации маркера, проведенном у пациента, находившегося в стабильном состоянии [51,79 (41,32; 87,45) нг/мл против 34,50 (27,59; 48,40) нг/мл, $\% \Delta = +35,65\%$, $p=0,02$], так и при сопоставлении с больными, не имевшими эпизодов развития ККТ в исследовании [51,79 (41,32; 87,45) нг/мл против 30,36 (21,21; 39,98) нг/мл, $p < 0,0001$]. Более того, рост концентрации маркеров при последнем измерении перед наступлением СС события выше найденного нами отрезного значения (соответственно sST2 $> 37,8$ нг/мл и NT-proBNP $> 1553,8$ пг/мл), в разы увели-



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



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



чивал риск его развития: ОР 5,79; 95% ДИ: 2,97–11,28 и ОР 4,81, 95% ДИ: 2,61–8,87 соответственно, $p < 0,0001$ для sST2 и NT-proBNP [60].

Таким образом, результаты исследования TRIUMPH так же, как и наши собственные данные, свидетельствуют о важности мониторинга концентрации sST2 на амбулаторном этапе у больных после ОДЧН, и повышение значений маркера при серийном измерении является сильным предиктором грядущего наступления нежелательных СС событий. Изменение концентрации sST2 у пациентов, перенесших декомпенсацию СН, при серийном измерении в амбулаторных условиях может выступать в качестве важнейшего критерия оценки эффективности проводимого лечения.

Возможности применения sST2 для оценки эффективности терапии больных после ОДЧН

Определение концентрации sST2 у больного с ОДЧН при поступлении/выписке из стационара для уточнения исходного риска позволяет нам выделить пациентов, которые будут требовать более пристального наблюдения и лечения на амбулаторном этапе. В этом случае важно иметь четкое представление о достижении необходимого уровня снижения концентрации этого маркера в результате проводимой терапии, который должен свидетельствовать об успешности или неуспешности проводимых лечебных мероприятий и переходе пациента из высокого риска развития возможной декомпенсации/госпитализации/смерти в более низкий риск наступления этих нежелательных СС событий.

Согласно литературным сведениям, таких исследований на сегодняшний день с sST2 было проведено крайне ограниченное количество, в этой связи представленные ниже данные важны как для их использования при планировании клинических испытаний, так и для применения в качестве ориентира при лечении больных после ОДЧН.

С этой целью нами было проведено клиническое испытание, в которое было включено 100 пациентов с ОДЧН и ФВ ЛЖ $< 40\%$, концентрацией NT-proBNP > 1400 пг/мл на момент выписки из стационара, что предполагало наличие у больного высокого риска развития повторной декомпенсации, госпитализации из-за СН и смерти при длительном наблюдении. Дальнейшее наблюдение и лечение (средний период наблюдения составил 10,5 месяцев) проводилось под контролем мониторинга концентрации NT-proBNP или же в соответствии с существующими рекомендациями (группа стандартной терапии). Эффективность лечения оценивалась на основании изменения концентрации различных современных биомаркеров: sST2, копептина, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), галектина-3, высокочувствительного тропонина Т (hsTn-T) и NT-proBNP. В итоге, помимо NT-proBNP, только изменение значений

sST2 при серийном измерении могло быть использовано и было информативным в отношении изменения риска больных при длительном интенсивном лечении и наблюдении после ОДЧН, а частота развития СС событий была напрямую связана со степенью снижения и/или повышения концентрации этих биомаркеров [61]. Согласно полученным результатам, у больных после перенесенной декомпенсации СН для значимого снижения риска развития СС событий через 6 месяцев амбулаторного наблюдения и лечения необходимо достичь снижения концентрации sST2 более чем на $-24,9\%$ ($\Delta\%$), или до уровня < 30 нг/мл (ОР 0,1; 95% ДИ: 0,02–0,5, $p = 0,004$). У больных, имевших минимальный риск смерти/декомпенсации/госпитализации к концу периода наблюдения, снижение значений sST2 $-34,0\%$ (до 22,09 (10,48; 32,5) нг/мл) при длительном лечении после перенесенной декомпенсации СН [61].

Важно отметить тот факт, что по степени необходимого снижения концентрации маркера результаты нашей работы практически совпадают с итогами более раннего протокола Bayés-Genís A с соавт. В своем исследовании авторы показали, что для достижения благоприятного прогноза при длительном наблюдении было необходимо достичь минимум 25% снижения концентрации sST2 через 2 недели лечения после выписки пациента из стационара после перенесенной декомпенсации СН [62].

С другой стороны, полученный нами результат, свидетельствующий о необходимости снижения концентрации sST2 до уровня < 30 нг/мл у больных после перенесенной декомпенсации СН, также имеет свою высокую значимость в свете итогов последнего мета-анализа Emdin M с соавт. с использованием индивидуальных баз данных 4268 больных стабильной ХСН и ФВ ЛЖ $< 40\%$, у которых в различных исследованиях были однократно определены концентрации sST2, hsTn-T и NT-proBNP. Авторы этого мета-анализа установили, что sST2 является независимым от hsTn-T и NT-proBNP предиктором наступления смерти больных ХСН по любой/СС причине и повторной госпитализации из-за СН, а отрезное значение маркера, равное 28 нг/мл, следует рассматривать в качестве пограничного ориентира повышенного риска развития этих нежелательных СС событий [49].

Одной из первых работ, в которых был проведен анализ серийного изменения концентраций sST2 у больных стабильной ХСН в ответ на проводимую терапию, было исследование PROTECT, в котором тестировался вопрос возможности лечения больных ХСН под контролем NT-proBNP, однако поиска отрезного значения маркера в этом протоколе не проводилось [63]. Наряду с sST2 в этом исследовании также проводилось серийное измерение концентраций hsTnT и дифференцирующего фактора роста-15 (GDF-15). Если исходно все маркеры являлись независимыми предикторами (в том числе

с поправкой на NT-proBNP) времени наступления нежелательных событий, то только изменения концентраций sST2 за период 9 месяцев наблюдения несли в себе дополнительную информацию по развитию ККТ в исследовании. В этом случае изменение уровня sST2 с ≤ 35 нг/мл на ≥ 35 нг/мл в ходе наблюдения было связано с увеличением риска развития СС событий (ОР 3,64; $p=0,009$). Тем не менее было показано, что лучший прогноз имели пациенты со снижением значений пептида, превышавших его биологическую вариабельность (т.е. более 30%) за средний период наблюдения в 10,5 месяцев после перенесенной декомпенсации [63].

В исследовании PARADIGM также проводилось изучение влияния изменения концентраций sST2 на прогноз у больных ХСН на фоне терапии эналаприлом или сакубитрил/валсартаном через 1 и 8 месяцев наблюдения. Несмотря на относительно небольшое изменение уровня маркера в этих группах лечения (-7% и -5%), sST2 оказался независимым предиктором развития нежелательных СС событий при наличии линейной зависимости между изменением концентрации sST2 и прогнозом больных СН [47].

Заключение

Таким образом, sST2 является новым современным биомаркером, в отличие от НУП обладающим менее

выраженной биологической вариабельностью и гораздо менее зависимым от функции почек и массы тела, готовым для клинического использования и применения в качестве маркера оценки прогноза и мониторинга эффективности проводимого лечения у больных с ОДСН.

Являясь мощным маркером для стратификации риска, обладая способностью быстро и четко реагировать изменением концентрации в ответ на лечение декомпенсированного больного СН, заблаговременно до наступления СС события предопределять его развитие, имея низкий уровень вариации и высокую информативность повторного определения, на наш взгляд, sST2 на сегодняшний день является маркером выбора для ведения больных во время и после ОДСН.

Располагая на сегодняшний день значительной доказательной базой, а также результатами собственных исследований, необходимо планирование и проведение дальнейших клинических испытаний, направленных на изучение возможности использования sST2 в качестве маркера-ориентира для принятия решений при длительном лечении больных высокого и очень высокого риска после перенесенной декомпенсации СН.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Writing Group Members, Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):188–97. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182456d46
2. Blecker S, Paul M, Taksler G, Ogedegbe G, Katz S. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(12):1259–67. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.038
3. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC et al. Forecasting the Impact of Heart Failure in the United States: A Policy Statement from the American Heart Association. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(3):606–19. DOI: 10.1161/HHF.0b013e318291329a
4. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drodz J et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(7):808–17. DOI: 10.1093/eurjhf/hft050
5. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2002;347(18):1397–402. DOI: 10.1056/NEJMoa020265
6. 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: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
7. Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Bardin Yu.V., Galyavich A.S. et al. Prevalence of CHF in European part of the Russian Federation: data from EPOCH-CHF. *Russian Heart Failure Journal*. 2006;7(1):4–7. [Russian: Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Бадин Ю. М., Галевич А. С. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации. Данные ЭПОХА-ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2006;7(1):4-7.]
8. Harjola V-P, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(3):239–48. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq002
9. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drodz J et al. EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(10):1076–84. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq154
10. Krumholz HM, Merrill AR, Schone EM, Schreiner GC, Chen J, Bradley EH et al. Patterns of Hospital Performance in Acute Myocardial Infarction and Heart Failure 30-Day Mortality and Readmission. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2009;2(5):407–13. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.883256
11. Skvortsov A.A., Protasov V.N., Narusov O.Yu., Koshkina D.E., Nasonova S.N., Masenko V.P. et al. Soluble suppression of tumorigenicity 2 increases opportunities in patients long-term risk stratification after acute heart failure decompensation. *Kardiologiia*. 2017;57(1):48–58. [Russian: Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Кошкина Д.Е., Насонова С.Н., Масенко В.П. 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
12. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM 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(22):e1054-91. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000490
 13. Luchner A, Behrens G, Stritzke J, Markus M, Stark K, Peters A et al. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(8):859-67. DOI: 10.1093/eurjhf/hft048
 14. Januzzi JL. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. *European Heart Journal*. 2005;27(3):330-7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi631
 15. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PWF et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. 2004;109(5):594-600. DOI: 10.1161/01.CIR.0000112582.16683.EA
 16. Wu AHB, Smith A, Wiecek S, Mather JF, Duncan B, White CM et al. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(5):628-31. PMID: 12943894
 17. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R et al. Renal Function, Congestive Heart Failure, and Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(1):91-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.08.051
 18. Januzzi JL, Mebazaa A, Di Somma S. ST2 and Prognosis in Acutely Decompensated Heart Failure: The International ST2 Consensus Panel. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(7):26B-31B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.037
 19. 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. *Circulation*. 2017;136(6):e137-61. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509
 20. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2008;7(10):827-40. DOI: 10.1038/nrd2660
 21. Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS letters*. 1989;258(2):301-4. PMID: 2532153
 22. Klemenz R, Hoffmann S, Werenskiold AK. Serum- and onco-protein-mediated induction of a gene with sequence similarity to the gene encoding carcinoembryonic antigen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1989;86(15):5708-12. PMID: 2527364
 23. Brunner M, Krenn C, Roth G, Moser B, Dworschak M, Jensen-Jarolim E et al. Increased levels of soluble ST2 protein and IgG1 production in patients with sepsis and trauma. *Intensive Care Medicine*. 2004;30(7):1468-1473. DOI: 10.1007/s00134-004-2184-x
 24. Trajkovic V, Sweet MJ, Xu D. T1/ST2—an IL-1 receptor-like modulator of immune responses. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2004;15(2-3):87-95. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2004.02.004
 25. Oshikawa K, Kuroiwa K, Tago K, Iwahana H, Yanagisawa K, Ohno S et al. Elevated Soluble ST2 Protein Levels in Sera of Patients with Asthma with an Acute Exacerbation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;164(2):277-81. DOI: 10.1164/ajrccm.164.2.2008120
 26. Kuroiwa K, Arai T, Okazaki H, Minota S, Tominaga S. Identification of Human ST2 Protein in the Sera of Patients with Autoimmune Diseases. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2001;284(5):1104-8. DOI: 10.1006/bbrc.2001.5090
 27. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106(23):2961-6. PMID: 12460879
 28. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK 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(5):479-90. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.09.015
 29. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreier 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
 30. Chackerian AA, Oldham ER, Murphy EE, Schmitz J, Pflanz S, Kastelein RA. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 2007;179(4):2551-5. DOI: 10.4049/jimmunol.179.4.2551
 31. Seki K, Sanada S, Kudinova AY, Steinhauser ML, Handa V, Gannon J et al. Interleukin-33 Prevents Apoptosis and Improves Survival After Experimental Myocardial Infarction Through ST2 Signaling. *Circulation: Heart Failure*. 2009;2(6):684-91. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.873240
 32. Pérez-Martínez MT, Lacunza-Ruiz J, García de Lara J, Noguera-Velasco JA, Lax A, Hernández-Vicente Á et al. Noncardiac Production of Soluble ST2 in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(12):1429-30. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.062
 33. Truong QA, Januzzi JL, Szymonifka J, Thai W, Wai B, Lavender Z et al. Coronary sinus biomarker sampling compared to peripheral venous blood for predicting outcomes in patients with severe heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy: the BIOCRT study. *Heart Rhythm*. 2014;11(12):2167-75. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.07.007
 34. Bartunek J, Delrue L, Van Durme F, Muller O, Casselman F, De Wiest B et al. Nonmyocardial Production of ST2 Protein in Human Hypertrophy and Failure Is Related to Diastolic Load. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(25):2166-74. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.09.027
 35. Demyanets S, Kaun C, Pentz R, Krychtiuk KA, Rauscher S, Pfaffenberger S et al. Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2013;60:16-26. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.03.020
 36. Pascual-Figal DA, Pérez-Martínez MT, Asensio-Lopez MC, Sanchez-Más J, García-García ME, Martínez CM et al. Pulmonary Production of Soluble ST2 in Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(12):e005488. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005488
 37. Dieplinger B, Januzzi JL, Steinmair M, Gabriel C, Poelz W, Haltmayer M et al. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma — The Presage™ ST2 assay. *Clinica Chimica Acta*. 2009;409(1-2):33-40. DOI: 10.1016/j.cca.2009.08.010
 38. Coglianese EE, Larson MG, Vasan RS, Ho JE, Ghorbani A, McCabe EL et al. Distribution and Clinical Correlates of the Interleukin Receptor Family Member Soluble ST2 in the Framingham Heart

- Study. *Clinical Chemistry*. 2012;58(12):1673–81. DOI: 10.1373/clinchem.2012.192153
39. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL. Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in Patients with Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(18):1458–65. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.042
 40. 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
 41. Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL et al. Measurement of the Interleukin Family Member ST2 in Patients with Acute Dyspnea. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(7):607–13. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.05.014
 42. Henry-Okafor Q, P. Collins S, A. Jenkins C, F. Miller K, J. Maron D, J. Naftilan A et al. Soluble ST2 as a Diagnostic and Prognostic Marker for Acute Heart Failure Syndromes. *The Open Biomarkers Journal*. 2012;5(1):1–8. DOI: 10.2174/1875318301205010001
 43. O'Donoghue ML, Morrow DA, Cannon CP, Jarolim P, Desai NR, Sherwood MW et al. Multimarker Risk Stratification in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(5):e002586. DOI: 10.1161/JAHA.115.002586
 44. Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P et al. High-Sensitivity ST2 for Prediction of Adverse Outcomes in Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(2):180–7. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223
 45. Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, Peñafiel J, Galán A, Barallat J et al. Head-to-Head Comparison of 2 Myocardial Fibrosis Biomarkers for Long-Term Heart Failure Risk Stratification. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(2):158–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.087
 46. Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, Poelz W, Pacher R, Morgenthaler NG et al. Comparative Evaluation of B-Type Natriuretic Peptide, Mid-Regional Pro-A-type Natriuretic Peptide, Mid-Regional Pro-Adrenomedullin, and Copeptin to Predict 1-year Mortality in Patients with Acute Destabilized Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2007;13(1):42–9. DOI: 10.1016/j.cardfail.2006.09.004
 47. O'Meara E, Prescott MF, Claggett B, Rouleau JL, Chiang L-M, Solomon SD 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). *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(5): e004446. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004446
 48. Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, Bayes-Genis A, Pascual Figal DA, de Boer RA et al. Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(4):287–96. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.12.016
 49. Emdin M, Aimo A, Vergaro G, Bayes-Genis A, Lupón J, Latini R et al. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(19):2309–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2165
 50. Lassus J, Gayat E, Mueller C, Peacock WF, Spinar J, Harjola V-P 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. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(3):2186–94. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.228
 51. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, Boronat M, Casas T, Garrido IP, Bonaque JC et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(7):718–25. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr047
 52. Socrates T, DeFilippi C, Reichlin T, Twerenbold R, Breidhardt T, Noveanu M et al. Interleukin family member ST2 and mortality in acute dyspnoea: ST2 as a predictor of mortality in dyspnoeic patients. *Journal of Internal Medicine*. 2010;268(5):493–500. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02263.x
 53. Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, Vázquez R, Puig T, Valdés M et al. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients with Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(23):2174–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.041
 54. Van Vark LC, Lesman-Leege I, Baart SJ, Postmus D, Pinto YM, Orsel JG et al. Prognostic Value of Serial ST2 Measurements in Patients with Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(19):2378–88. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.026
 55. Boisot S, Beede J, Isakson S, Chiu A, Clopton P, Januzzi J et al. Serial Sampling of ST2 Predicts 90-Day Mortality Following Destabilized Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2008;14(9):732–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.06.415
 56. Breidhardt T, Balmelli C, Twerenbold R, Mosimann T, Espinola J, Haaf P et al. Heart Failure Therapy-Induced Early ST2 Changes May Offer Long-Term Therapy Guidance. *Journal of Cardiac Failure*. 2013;19(12):821–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.11.003
 57. Libre C, Zamora E, Caballero À, Lupón J, Ros A, Benito N et al. The real-life value of ST2 monitoring during heart failure decompensation: impact on long-term readmission and mortality. *Biomarkers*. 2016;21(3):225–32. DOI: 10.3109/1354750X.2015.1130747
 58. Wu AHB, Wians F, Jaffe A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: Implication on interpretation of test results. *American Heart Journal*. 2013;165(6):995–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.02.029
 59. Tang WHW, Wu Y, Grodin JL, Hsu AP, Hernandez AF, Butler J et al. Prognostic Value of Baseline and Changes in Circulating Soluble ST2 Levels and the Effects of Nesiritide in Acute Decompensated Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2016;4(1):68–77. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.07.015
 60. Protasov V N, Skvortsov A A, Narusov O Y, Muksinova M D, Protasova D E, Masenko V P et al. P1595. Significance of sST2 concentration last measurement in serial determination in patients risk stratification after acute heart failure decompensation. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(Suppl S1):S5–S92. DOI: 10.1002/ejhf.1488
 61. Skvortsov A A, Narusov O Yu, Muksinova M D, Protasov V N, Protasova D E, Kuznetsova T V et al. Clinical significance of serial biomarkers activity determination after acute heart failure decompensation: sST2 NT-proBNP role during long-term follow-up. *Kardiologia*. 2018;58(12S):27–41. [Russian: Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Муksiнова М.Д., Протасов В.Н., Протасова Д.Е., Кузнецова Т.В. и др. Клиническое значение серийного определения активности современных биомаркеров у больных после декомпенсации сердечной недостаточности: роль sST2 и NT-proBNP при длительном наблюдении. *Кардиология*. 2018;58(12S):27–41]. DOI: 10.18087/cardio.2634
 62. Bayes-Genis A, Pascual-Figal D, Januzzi JL, Maisel A, Casas T, Valdés Chávarri M et al. Soluble ST2 monitoring provides additional risk stratification for outpatients with decompensated heart failure. *Revista Espanola De Cardiologia*. 2010;63(10):1171–8. PMID: 20875357
 63. Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, Belcher A, De Berardinis B, Motiwala S et al. Head-to-Head Comparison of Serial Soluble ST2, Growth Differentiation Factor-15, and Highly-Sensitive Troponin T Measurements in Patients with Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(1):65–72. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.10.005

Статья поступила 25.07.19 (Received 25.07.19)