

Kamardinov D. K., Songurov R. N., Ioshina V. I., Buziashvili Yu. I.

Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

SOLUBLE ST2 – AS A BIOMARKER, A TOOL FOR RISK STRATIFICATION AND THERAPEUTIC TARGET IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

This review focuses on possibilities of using soluble ST2 as a HF marker for diagnostics, stratification of risk of adverse events, and for evaluation of prognosis and treatment effectiveness in patients with CHF. Circulating biomarkers are an essential element of algorithms for diagnostics, stratification of risk, and evaluation of prognosis in patients with HF. The recognized “gold standard”, natriuretic peptides, has several well-known limitations, and multiple new candidate biomarkers have appeared in recent years. Soluble ST2, a marker of “mechanical myocardial stress”, is considered as one of the most promising new biomarkers. This review discusses possibilities of using it in clinical practice in CHF patients.

Keywords Chronic heart failure; circulating biomarkers; sST2; risk stratification; prognosis

For citation Kamardinov D. K., Songurov R. N., Ioshina V. I., Buziashvili Yu. I. Soluble ST2 – as a biomarker, a tool for risk stratification and therapeutic target in patients with chronic heart failure. *Kardiologiia*. 2020;60(2):111–121. [Russian: Камардинов Д. К., Сонгуров Р. Н., Иошина В. И., Бузиашвили Ю. И. Растворимый ST2 – как биомаркер, инструмент стратификации риска и терапевтическая мишень у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020;60(2):111–121]

Corresponding author Songurov Rashid. E-mail: rashidsong@mail.ru

Introduction

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), являясь финальным аккордом большинства болезней сердечно-сосудистой системы, представляет собой серьезную социально-экономическую проблему, о чем свидетельствует эпидемический характер роста заболеваемости по всему миру [1, 2]. По итогам трех фундаментальных исследований (ЭПОХА-ХСН, ЭПОХА-Госпиталь-ХСН и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН) в Российской Федерации за 16 лет (с 1998 по 2014 год) распространенность ХСН увеличилась с 4,9 до 10,2%. Причем более значимо – среди пациентов с III–IV функциональными классами (ФК) по классификации NYHA (New York Heart Association, Нью-Йоркская ассоциация сердца): с 1,2 до 4,1% [3]. Несмотря на успехи в лечении СН за последние 10–15 лет, летальность остается крайне высокой, а прогноз – неутешительным [4–6].

Своевременное применение оптимальных лечебных стратегий, соответствующих конкретным клиническим обстоятельствам, способствует снижению риска развития негативных исходов при СН [7, 8]. В этой связи колоссальное значение придается вопросам эффективности и точности:

- ранней диагностики,
- определения степени тяжести заболевания,
- оценки прогноза.

Залогом успешного решения этих задач служат четкая интерпретация и комплексное обобщение клинических, объективных и лабораторных данных [8]. На сегодняшний день детально описаны симптомы и объективные

признаки СН, наличие которых является необходимым условием для постановки диагноза. Специфичные же лабораторные тесты, буквально до последнего времени, были ограничены единственной группой маркеров – натрийуретическими пептидами (Natriuretic Peptides; NPs): предсердным натрийуретическим пептидом (Atrial Natriuretic Peptide; ANP) и его среднерегионарным фрагментом (MidRegional pro-Atrial Natriuretic Peptide; MR-proANP); мозговым натрийуретическим пептидом (Brain Natriuretic Peptide; BNP) и его N-терминальным фрагментом (N-Terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide; NT-proBNP). Но «золотым стандартом», прочно занявшим свое место во всех алгоритмах, касающихся СН, признаны BNP и NT-proBNP [9, 10]. Однако здесь необходимо отметить, что определение NPs, как при остром начале СН, так и при хроническом течении, имеет высокое отрицательное прогностическое значение (при достаточно низком положительном) и потому рекомендуется для исключения СН, но не для постановки диагноза [4–6].

Несмотря на доказанную значимость, BNP и NT-proBNP представляют лишь одну сторону биологического «ландшафта» у пациентов с ХСН – реакцию на «гемодинамический» (перегрузка давлением или объемом) миокардиальный стресс. При этом необходимо принять к сведению, что уровни NPs повышаются с возрастом [11] и при развитии некоторых острых и хронических клинических ситуаций, например, острый коронарный синдром, митральная регургитация, фибрилляция предсердий, легочная гипертензия или тромбоэмболия легочной артерии, хроническая обструктивная болезнь легких,

хроническая болезнь почек, инсульт, паранеопластический процесс, ожирение и любое состояние, сопровождающееся повышением сердечного выброса (сепсис, гипертиреоз и т. д.) [12, 13].

Типичные для NPs ограничения и сложность патофизиологии ХСН объясняют актуальность поиска других субстанций, обеспечивающих ортогональную биологическую и клиническую информацию. Среди многочисленных новых кандидатов в биомаркеры СН одним из наиболее перспективных считается маркер «механического» (фиброз/гипертрофия/ремоделирование сердца) миокардиального стресса ST2, или стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2 (growth STimulation expressed gene 2; ST2), известный также, как IL1RL1 и Suppression of Tumorigenicity 2 [14].

Пристальный интерес к ST2 подтверждается прогрессивно нарастающим количеством ежегодных публикаций (с 23 до 318 с 2006 по 2018 год только по поисковой базе PubMed). После того, как была разработана высокочувствительная тест-система с низким (<5%) коэффициентом вариации, новый биомаркер проиллюстрировал высокий прогностический потенциал у пациентов с СН [15] и был включен в рекомендации ACC/АНА (Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца) по диагностике и лечению СН как дополнительный компонент стратификации риска при ХСН (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B) [16]. С активизацией исследовательской деятельности и появлением большого объема разноплановой информации в 2014 году в США был основан Международный согласительный комитет по ST2, задачами которого стало обобщение имеющегося опыта и координация текущих и перспективных научных разработок.

Биология ST2

Впервые идентифицированный в 1989 году как орфанный, или «сиротский», рецептор [17], ST2 сразу же заявил о себе в качестве важного медиатора воспаления и на протяжении многих лет изучался исключительно в контексте воспалительных и аутоиммунных процессов [18–22]. В 2002 году Weinberg E. с соавт. сообщили об экспрессии ST2 в культуре кардиомиоцитов под воздействием механического стресса. Расширив свой эксперимент, эта группа исследователей обнаружила транзитное повышение концентрации растворимой изоформы ST2 (sST2) в экспериментальной модели инфаркта миокарда у мышей, а в образцах крови больных острым инфарктом миокарда было выявлено повышение уровня sST2 через 1 сутки от начала заболевания, что аргументировало гипотезу об участии ST2 в сердечно-сосудистой реакции на повреждение миокарда [23]. Несколько видоизмененным составом в 2003 году эти же авторы

в журнале *Circulation* опубликовали результаты нейрогормонального подисследования в рамках крупного международного проекта PRAISE-2 (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation 2). В ходе работы установлена тесная взаимосвязь sST2 с BNP, NT-proBNP и норадреналином. А при последующих одно- и мультивариантных анализах ST2, наряду с NPs, проявил себя самостоятельным и независимым предиктором смертности и трансплантации сердца. Это позволило выдвинуть идею о появлении нового биомаркера нейрогормональной активации у пациентов с ХСН [24]. Открытие в 2005 году неизвестного ранее цитокина семейства интерлейкинов (interleukin; IL), IL-33, в качестве лиганда рецептора ST2 [25], привело к пониманию его сигнальных путей.

Биологический «портрет» системы ST2 сложный, и ее роль при сердечно-сосудистых заболеваниях полностью не выяснена. Белок ST2 – член суперсемейства рецепторов IL-1, занимающих ключевую позицию в регуляции иммунного и противовоспалительного ответов [26].

На сегодняшний день известно, что ген, получивший название ST2, расположен на человеческой хромосоме 2q12, как часть более крупного кластера генов IL-1. Транскрипционный продукт гена – четыре изоформы, наиболее важными из которых являются трансмембранный рецептор (ST2L, или IL1RL1-b) и растворимый рецептор, который может быть обнаружен в сыворотке крови (sST2, или IL1RL1-a) [27]. Протеин ST2L состоит из 556 аминокислот, его молекулярная масса – 63358 Da; sST2 состоит из 328 аминокислот, его молекулярная масса – 36993 Da (<https://www.uniprot.org/uniprot/Q01638>). ST2L представляет собой мембраносвязанный рецептор, лигандом которому служит IL-33. Интерлейкин-33 обладает кардиопротективным эффектом, препятствуя гипертрофии миокарда и фиброзу, трансдуцированным ST2L, противодействует апоптозу кардиомиоцитов и ремоделированию сердца [28, 29]. ST2L в противовес sST2 блокирует системные биологические эффекты IL-33, выступая в качестве «рецептора-ловушки» [25]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных sST2, до настоящего времени не установлен основной его источник в плазме у здоровых людей и пациентов с различными заболеваниями (особенно сердечной патологией) [30].

Гипотеза о роли IL-33/ST2-сигнального пути, активируемого механическим растяжением миокарда и обладающего паракринным (кардиомиоцит-фибробласт) кардиопротективным действием, что имеет важное значение в предотвращении ангиотензин II/фенилэфрин-индуцированной гипертрофии кардиомиоцитов, была подтверждена в экспериментальной

работе Sanada S. с соавт. [28]. Перегрузка давлением у мышей с дефектом системы ST2 (ST2^{-/-}; мышь с генетически обусловленным дефицитом как ST2L, так и sST2) приводила к более выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка, растяжению камер сердца, уменьшению фракционного сокращения, прогрессированию фиброза и было сопряжено с низкой выживаемостью по сравнению с контрольной группой дикого типа. Применение же рекомбинантной формы IL-33 обладало лечебным эффектом (регресс гипертрофии, уменьшение фиброза) и способствовало улучшению выживаемости, но только в группе мышей дикого типа [28]. Несколько позже, основываясь на данных, что IL-33, связываясь с ST2L, активирует сигнальный путь транскрипционного фактора κ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) и тем самым демонстрирует возможность регулировать апоптотическую гибель клеток [25, 31], Seki K. с соавт. предположили, что IL-33 может предотвратить апоптоз кардиомиоцитов после перенесенного инфаркта миокарда. Для проверки этой гипотезы они провели три крупные серии экспериментов [29]:

- *in vitro* – на культурах неонатальных кардиомиоцитов и фибробластов крыс, подвергнутых воздействию высоких концентраций перекиси водорода (H₂O₂) и гипоксии;
- *in vivo* – слепое рандомизированное исследование в модели ишемии/реперфузии миокарда на крысах. Животных рандомизировали в группы применения IL-33 в качестве лечебного средства или контроля;
- *in vivo* – слепое рандомизированное исследование в модели острого инфаркта миокарда (без реперфузии) на мышцах с использованием IL-33 в качестве лечебного средства. Животных рандомизировали в группы ST2^{-/-} или контроля (дикий тип).

По итогам работы авторский коллектив пришел к заключению, что IL-33 тормозит апоптоз кардиомиоцитов как *in vitro*, так и *in vivo*. С терапевтическим воздействием IL-33 напрямую связывалось улучшение сократительной способности сердца у крыс после ишемического/реперфузионного повреждения миокарда. К тому же защитные свойства IL-33 были блокированы у ST2^{-/-}-мышей, показывая, что IL-33 является кардиопротектором с участием ST2-сигнальных путей. Таким образом, полученные данные подчеркивают многообразие влияния IL-33 и определяют потенциальную терапевтическую роль IL-33 при остром повреждении миокарда [29]. Однако из имеющегося на сегодня мирового опыта следует, что противовоспалительные стратегии, ориентированные на модуляцию сигнальной системы IL-33/ST2, должны учитывать возможные неблагоприятные сердечно-сосудистые последствия.

sST2 и диагностика хронической сердечной недостаточности

Несмотря на активное изучение роли sST2 при СН, на сегодняшний день не получено подтверждений целесообразности его использования для диагностики систолической ХСН [13]. Тем не менее у пациентов с III–IV ФК (NYHA) уровни sST2 были статистически значимо выше, чем у больных с I–II ФК (51 нг/мл по сравнению с 25 нг/мл соответственно; $p < 0,001$). И при пороговом значении >42 нг/мл он был взаимосвязан с ухудшением функциональной активности независимо от других сердечно-сосудистых факторов риска [32]. С другой стороны, в ряде исследований получены данные о взаимосвязи концентраций sST2 с тяжестью структурных изменений в сердце [33, 34], что сформировало концептуальное мнение о возможном его участии, самостоятельно или в сочетании с другими маркерами, в разработке мер по профилактике негативного ремоделирования миокарда.

sST2 и прогноз при хронической сердечной недостаточности

Определение прогноза у пациентов с СН осуществляется с помощью клинических шкал, учитывающих установленные, по данным крупных исследований и регистров, факторы риска. В качестве наиболее стабильных и сильных предикторов выделяют: возраст, пол, ФК СН (NYHA), фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), артериальное давление, индекс массы тела, диабет, функция почек, уровень натрия, уровень BNP или NT-proBNP и переносимость физических нагрузок. Оценка таких моделей проводится, как правило, с использованием С-статистики, где равная 1 величина указывает на идеальную разграничительную способность, $>0,7$ – на хорошую, $0,6–0,7$ – на умеренную, $0,5–0,6$ – на плохую, а $0,5$ соответствует случайному выбору [35, 36]. На сегодняшний день насчитывается, по крайней мере, 64 основные прогностические модели, включающие в среднем 9 факторов риска (от 3 до 314), и более 50 их модификаций [36]. На что в такой ситуации опираться большинству практикующих врачей, которые получают громадный объем информации и не понимают, как ее применить в своей повседневной деятельности? По сути им нужны 1–2 шкалы: простые, доступные, надежные. К сожалению, сегодня даже «эталонные» шкалы (например, Seattle Heart Failure Model) обладают ограничениями, ведущими либо к переоценке риска, либо к его недооценке [35, 37], о чем свидетельствует непрекращающийся поиск «идеального» инструмента стратификации риска. Таким образом, несмотря на принципиальную значимость, оценка прогноза у пациентов с СН остается весьма непростым вопросом. В этой связи наряду с NPs (BNP или NT-proBNP) интерес представляют биомаркеры, причастные к другим,

как минимум, семи, патофизиологическим механизмам формирования и прогрессирования ХСН, способных нести ответственность за повышение риска негативных исходов, в частности, sST2. Хотя концентрация sST2 в крови значительно возрастает при воспалительных/инфекционных заболеваниях, онко- и кардиальной патологии, но в отличие от NPs не зависит от возраста, индекса массы тела или функции почек [13, 38, 39], и в этом заключается его весомые преимущества.

Прогностическая ценность sST2 изучалась в широком диапазоне клинических условий. Тем не менее публикаций, касающихся непосредственно пациентов с ХСН, не так уж и много – по крайней мере, гораздо меньше, чем можно было ожидать, но все они предоставляют важную информацию.

В многоцентровом проспективном исследовании PHFS (Penn Heart Failure Study), охватившем 1141 амбулаторного пациента с хронической систолической СН, sST2 проявил себя мощным маркером риска смерти или трансплантации сердца. Риск негативных исходов был выше при его концентрации в крови $>36,3$ нг/мл по сравнению со значением $\leq 22,3$ нг/мл (относительный риск (ОР) 1,9; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,3–2,9; $p=0,002$), и более отчетливо прослеживался при неишемической природе СН (ОР=1,7; 95% ДИ 1,4–2,0; $p<0,0001$), чем при ишемической (ОР=1,3; 95% ДИ: 1,0–1,6; $p=0,024$), со статистически значимой взаимосвязью ($p=0,022$). По данным ROC-анализа sST2 продемонстрировал сопоставимую ($p=0,24$) с NT-proBNP способность дифференцировать высокий и низкий риск: площадь под кривой (AUC) =0,75; 95% ДИ: 0,69–0,79 для sST2 и AUC=0,77; 95% ДИ: 0,72–0,81 для NT-proBNP). Следовательно, каждый из этих маркеров прогностически актуален, но при одновременном повышении их концентраций вероятность развития негативного исхода драматично увеличивалась (ОР=2,9; 95% ДИ: 1,8–4,6; $p<0,0001$). Включение sST2 и NT-proBNP в шкалу Seattle Heart Failure Model (SHFM, версия SHFM-D, учитывающая 13 установленных факторов риска) привело к незначимой переоценке категории риска, на основании чего рабочая группа сделала заключение, что sST2 в сочетании с NT-proBNP обеспечивают умеренное повышение точности прогноза по отношению к традиционным клиническим предикторам. Тем не менее в процессе стратификации риска sST2 может быть полезен для выявления пациентов, нуждающихся в более агрессивных стратегиях лечения [40].

О сходных результатах сообщает и группа исследователей из Испании, базируясь на данных 891 амбулаторного пациента, проходившего лечение в специализированном мультидисциплинарном отделении СН. В соответствии с представленной информацией, как sST2, так

и NT-proBNP уверенно предсказывали риск смерти ($p<0,001$ в обоих случаях) при установленных пороговых величинах 50 нг/мл для sST2 и 1829 нг/мл для NT-proBNP. Авторы подчеркивают, что одновременная оценка обоих биомаркеров придает стратификации риска большую эффективность ($p<0,001$). Прогностическая состоятельность sST2 и NT-proBNP оценивалась с помощью С-статистики. В отличие от исследования PHFS, в этой работе и sST2, и NT-proBNP выступили как самостоятельные независимые предикторы летальности при включении в модель 14 установленных факторов риска смерти ($p=0,001$ для sST2 и $p=0,04$ для NT-proBNP), причем, как видно, преимущества оказались на стороне sST2. Но в то же время, одновременное присутствие в модели обоих маркеров достоверно повышало надежность прогноза ($p<0,001$) [41].

Клиническая база крупного международного проекта CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) стала платформой для еще одного исследования, в котором Broch K. с соавт. (2012) рассматривали взаимосвязь sST2 с клиническими исходами у 1 449 пациентов ≥ 60 лет с систолической (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$) СН ишемического генеза. Одновариантный анализ показал, что исходный уровень sST2 значимо ($p<0,001$ для всех случаев) был связан с первичной конечной точкой (комpositный показатель сердечно-сосудистая смерть/нефатальный инфаркт миокарда или инсульт), а также со всеми предопределенными вторичными конечными точками в исследовании CORONA (смерть от всех причин; сердечно-сосудистая смерть; внезапная сердечная смерть; смерть, связанная с ухудшением СН; коронарные события; госпитализация по поводу сердечно-сосудистых причин; госпитализация с ухудшением СН). При включении в модель установленных клинических факторов риска достоверность этих взаимосвязей осталась неизменной. Корректировка модели с добавлением NT-proBNP и С-реактивного белка привела к ослаблению связи между sST2 и первичной конечной точкой с потерей статистической значимости. Однако sST2 остался независимым предиктором смерти, связанной с ухудшением СН (ОР=1,57; 95% ДИ: 1,05–2,34; $p=0,03$); госпитализаций по поводу ухудшения СН (ОР=1,30; 95% ДИ: 1,04–1,62; $p=0,02$) и госпитализаций по поводу любой сердечно-сосудистой причины (ОР=1,28; 95% ДИ: 1,07–1,52; $p=0,006$) [42].

Еще один аспект был затронут Felker G. с соавт. (2013) в рамках крупного многоцентрового рандомизированного исследования HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training), изучавшего эффективность и безопасность физических тренировок при СН. В подгруппе из 910 амбулаторных пациентов с СН, ФВ ЛЖ $<35\%$ и II–IV ФК

(NYHA), рандомизированных в группы физических тренировок или обычного ведения, они проанализировали динамику уровней sST2 и его взаимосвязь с физической активностью и отдаленными исходами. Концентрации sST2 прогрессивно повышались с ухудшением ФК СН (NYHA). Прогностической для sST2 определена величина 35 нг/мл. Значения sST2 >35 нг/мл хотя и умеренно, но статистически значимо коррелировали с исходными показателями функциональной способности: максимальным потреблением кислорода (VO_2) ($r=-0,30$; $p<0,001$) при кардиопульмональном нагрузочном тесте и дистанцией в тесте 6-минутной ходьбы ($r=-0,22$; $p<0,001$). Высокие уровни sST2 умеренно ассоциировались с более низкими показателями качества жизни ($r=0,15$; $p<0,001$). Однофакторный анализ показал высокую корреляцию двукратного повышения исходного уровня sST2 со смертностью или госпитализацией по любой причине (OR=1,48; $p<0,0001$), сердечно-сосудистой смертностью или госпитализацией по поводу СН (OR=2,14; $p<0,0001$) и смертностью от всех причин (OR=2,33; $p<0,0001$). При исходном уровне sST2 ≥ 35 нг/мл в сочетании с NT-proBNP ≥ 857 нг/мл риск смерти в отдаленном периоде увеличился в 5,6 раза. При этом статистически значимых взаимодействий между sST2 и NT-proBNP выявлено не было ($p>0,05$). В мультивариантной модели sST2 оставался независимо связанным с отдаленными исходами после последовательного включения в модель установленных факторов риска, NT-proBNP и даже показателей функциональной способности. Однако ST2 не внес дополнительного вклада для повышения точности стратификации риска по результатам С-статистики [43].

В свое время Lu J. с соавт. (2010) ввели нормативы референсных диапазонов для sST2, которые выше у мужчин (8,6–49,3 нг/мл), чем у женщин (7,2–33,5 нг/мл) [44]. Одна из миссий post hoc анализа, включившего 1650 пациентов из рандомизированного, плацебо-контролируемого, двойного слепого исследования Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) заключалась в ответе на вопрос, зависит ли прогностическая информация, предоставляемая sST2, от половой принадлежности. Исходный уровень sST2 составил в среднем $28,7 \pm 16,2$ нг/мл и был статистически значимо ($p<0,001$) выше у мужчин, чем у женщин. При этом он превосходил указанные выше референсные значения только в 9,2% и 15% случаев соответственно. Прогностической точкой для sST2 определена его концентрация <33,2 нг/мл. Исходные параметры в целом были сопоставимы между мужчинами и женщинами за исключением более тяжелого ФК СН NYHA, более выраженных клинических проявлений СН у женщин и более частого нарушения функции почек у мужчин. Несмотря на то, что уровни sST2 были значительно выше у мужчин, чем у женщин, существенных различий

в прогнозировании риска негативных исходов на основании sST2 выявлено не было, за исключением госпитализации по поводу СН – у женщин в 2 раза чаще по сравнению с мужчинами при уровне sST2 <33,2 нг/мл ($p=0,03$) [45].

Наверное, будет логичным подвести итоги по общим вопросам роли sST2 в прогнозировании риска негативных исходов у пациентов с ХСН, при помощи результатов двух крупных, недавно опубликованных работ международных группами экспертов из ведущих клиник Европы и США. Так, в 2017 году представлен мета-анализ, включивший 7 исследований и обобщивший сведения о 6 372 пациентах с ХСН. Задача его участников заключалась в достижении определенности по двум позициям: 1) взаимосвязь sST2 со смертностью от всех причин и 2) взаимосвязь sST2 со смертностью от сердечно-сосудистых причин. Несмотря на возникшие затруднения из-за высокой гетерогенности анализируемого материала, авторы убедительно показывают, что sST2 является независимым предиктором смерти от всех причин (OR=1,75; 95% ДИ: 1,37–2,22; $p<0,001$) и смерти от сердечно-сосудистых причин (OR=1,79; 95% ДИ: 1,22–2,63; $p<0,001$), тем самым поддерживая использование sST2 для стратификации риска смерти у амбулаторных пациентов с ХСН. Однако внимание акцентируется на том, что прогностическая сила sST2 возрастает в условиях рекомендованной на сегодня оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) [46].

Годом позже расширившийся исследовательский коллектив предпринял усилия по объединению информационных систем исследований, в которых sST2 в качестве предиктора негативных исходов у амбулаторных пациентов с систолической ХСН оценивался наряду с NT-proBNP и высокочувствительным тропонином Т (hs-TnT). Таким образом, стали доступны первичные данные 4268 пациентов (медиана возраста 68 лет, 75% мужчин, 65% с ишемической СН, у 87% ФВ ЛЖ <40%). При медиане периода наблюдения 2,4 года общая летальность составила 31%; смерть от сердечно-сосудистых причин – 22%; 24% были госпитализированы, по крайней мере, один раз в связи ухудшением СН. Наилучшее значение уровня sST2 для прогнозирования смерти от всех причин, смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций по поводу СН составило 28 нг/мл. Прогностическая модель включала возраст, пол, индекс массы тела, ишемическую этиологию СН, ФВ ЛЖ, ФК СН (NYHA), скорость клубочковой фильтрации, медикаментозную терапию СН, NT-proBNP и hs-TnT. Риск смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу СН увеличился на 26, 25 и 30% соответственно при каждом удвоении показателя sST2. Таким образом, sST2 служит прогностическим критерием для трех клинически значимых конечных точек, независи-

мо от NT-proBNP, hs-TnT и клинических установленных факторов риска и, следовательно, заслуживает признания в формате компонента мультимаркерной панели [47].

Помимо прогнозирования смерти от функциональной несостоятельности миокарда, имеются данные, где sST2 рассматривается как предиктор внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов с ХСН и дисфункцией ЛЖ. В небольшом исследовании «случай–контроль», включившем 36 случаев ВСС и 63 пациента контрольной группы (подобранных по возрасту, полу и ФВ ЛЖ $\leq 45\%$) из регистра MUSIC (MUerte Súbita en Insuficiencia Cardíaca), концентрации sST2 были выше ($p=0,001$) среди пациентов, которые умерли (0,23 нг/мл [интерквартильный интервал (IQR): 0,16–0,43 нг/мл]) по сравнению с группой контроля (0,12 нг/мл [IQR: 0,06–0,23 нг/мл]), и sST2 оказался прогностически значимым в отношении развития ВСС ($+0,1$ нг/мл, отношение шансов (ОШ) = 1,39; 95% ДИ: 1,09–1,78; $p=0,006$) [14]. В группе из 684 пациентов исследования MADIT-CRT (Multicenter Automated Defibrillator Implantation Trial – CRT) установлено, что серийные изменения sST2 являются предиктором желудочковых аритмий. Уровни sST2 были последовательно оценены исходно и спустя 1 год. Хотя базовые концентрации sST2 не были статистически связаны с риском желудочковых аритмий ($p>0,05$), мультивариантный анализ с включением клинических переменных (группа рандомизации, возраст, пол, диабет, блокада левой ножки пучка Гиса, ФВ ЛЖ, конечно-диастолический объем ЛЖ, показатели функции почек, базовые концентрации sST2 и BNP, а также изменения уровня BNP) показал, что каждое повышение sST2 на 10% приводило к существенному увеличению риска развития желудочковых аритмий (ОР=1,10; 95% ДИ: 1,01–1,20; $p=0,029$) и смерти или желудочковой аритмии (ОР=1,11; 95% ДИ: 1,04–1,20; $p=0,004$) [48]. Кроме того, имеются сведения, что повышение уровней sST2 $>34,93$ нг/мл (AUC=0,87; 95% ДИ: 1,7–11,1) у пациентов с ХСН после имплантации кардиовертера-дефибриллятора тесно ассоциировано со смертью от сердечно-сосудистого заболевания, декомпенсацией ХСН, острым коронарным синдром или острым нарушением мозгового кровообращения [49].

Серийное тестирование sST2 и прогноз при хронической сердечной недостаточности

Фрагментом подисследования CORONA стал анализ взаимосвязи динамики концентрации sST2 с клиническими исходами. Образцы крови получали исходно и через 3 месяца после рандомизации. У подавляющего большинства пациентов концентрация sST2 в сыворотке крови изменялась очень незначительно в течение первых 3 месяцев, хотя имелись наблюдения серьезного увеличения

или снижения значений sST2. По данным регрессионного анализа повышение sST2 не было связано с первичной конечной точкой, коронарными событиями, смертью от всех причин, смертью по поводу ухудшения СН, ВСС, смертью от сердечно-сосудистых причин или госпитализацией по любой причине. Между тем снижение уровня sST2 было ассоциировано с уменьшением риска госпитализации по поводу ухудшения СН (ОР=0,87; $p=0,02$) и госпитализации по поводу сердечно-сосудистых причин (ОР=0,88; $p=0,006$). Эти взаимосвязи не ослаблялись при проведении мультивариантного анализа. Ранее было показано, что изменение sST2 на 15,5% и более от исходного является предиктором острой декомпенсации СН [50]. Применение этого критерия при одновариантном анализе выявило взаимосвязь с госпитализацией по сердечно-сосудистым причинам ($p=0,043$), но не с какой-либо другой конечной точкой. После включения базовых переменных увеличение sST2 $\geq 15,5\%$ стало слабо, но статистически значимо ассоциироваться с первичной конечной точкой и госпитализацией по поводу сердечно-сосудистых причин [42].

Целью post hoc анализа, проведенного в пределах проспективного, контролируемого, одноцентрового исследования PROTECT (Use of NT-proBNP Testing to Guide Heart Failure Therapy in the Outpatient Setting), включившего 151 пациента с систолической СН (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$) явилось прямое сравнение трех перспективных биомаркеров сердечно-сосудистых исходов при СН – sST2, фактора дифференцировки роста (GDF) – 15 и hsTnT с оценкой роли их серийного измерения. Взятие крови проводилось через 3, 6, и 9 месяцев. Было выявлено, что за время проведения исследования sST2 показал наибольшую динамику по сравнению с остальными. Изменение концентраций наблюдалось у 40% участников по сравнению с NT-proBNP (25%), GDF-15 (21%) и hsTnT (15%). В регрессионной модели Соx для прогнозирования сердечно-сосудистых событий базовый уровень sST2 <35 нг/мл был связан с более длительным временем до первого сердечно-сосудистого эпизода (ОР=0,30; 95% ДИ: 0,14–0,63, $p=0,002$). Более того, изменение концентрации sST2 <35 нг/мл до ≥ 35 нг/мл ассоциировалось со значимым укорочением временного интервала до первого сердечно-сосудистого события (ОР=3,64; 95% ДИ: 1,37–9,67, $p=0,009$). В итоге из анализировавшихся трех биомаркеров ST2 оказался единственным, предоставившим дополнительную прогностическую информацию при серийном тестировании. Результаты sST2, полученные через 3 и 6 месяцев, увеличили силу прогноза исходных данных ($p=0,03$ и $p=0,02$ соответственно) [34].

Прогностическое значение серийного измерения sST2 изучалось Bahuleyan С. с соавт. (2018) в проспективном многоцентровом исследовании, включившем

141 пациента с III–IV ФК СН (NYHA) и ФВ ЛЖ <50%. Клиническая оценка и сывороточные уровни sST2 проводились в пяти временных пределах: исходно, при выписке из стационара, через 1, 6 месяцев и через 1 год. Конечной точкой исследования являлся композитный показатель смерть от сердечно-сосудистой причины/повторная госпитализация по поводу ухудшения СН в течение одного года наблюдения. Конечной точки достигли 40,4% пациентов. Концентрация sST2 в исходном состоянии была достоверно выше среди пациентов с неблагоприятными событиями по сравнению с пациентами без нежелательных явлений ($p < 0,001$). ROC-анализ для базовой концентрации sST2 идентифицировал величину 49 нг/мл, как оптимальное значение для прогнозирования негативных исходов. При одно- и мультивариантном анализе продемонстрировано, что исходная концентрация sST2 является независимым предиктором негативного исхода (OR=2,046; 95% ДИ: 1,246–3,358; $p = 0,005$). Концентрация sST2 при выписке достоверно коррелировала с негативными исходами ($p < 0,001$). Авторы указывают на тесную взаимосвязь с клиническими исходами уровней sST2 и на других контрольных точках, однако данные не были представлены [51].

Весомый вклад в изучение вопросов клинической значимости серийного тестирования sST2 вносят и российские исследователи, разноплановые работы которых, в целом поддерживают данную стратегию. При этом внимания заслуживают аспекты явного преимущества sST2 по сравнению, в частности, с копептином при использовании новых биомаркеров СН (в дополнение к NT-proBNP) в долгосрочных прогностических моделях [52]; необходимость снижения уровня sST2 (<30 нг/мл или $\geq 25\%$ от исходного) для улучшения прогноза [53]; целесообразность использования мультимаркерной панели [54]. И, наконец, очень небольшая, но перспективная серия наблюдений ($n = 35$), где было продемонстрировано, что определение содержания sST2 в крови до и после теста 6-минутной ходьбы позволяет повысить специфичность и чувствительность метода стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (86,7 и 85,0% соответственно; AUC=0,86, $p < 0,0001$) [55].

sST2 и ответ на терапию при хронической сердечной недостаточности

Базирующаяся на принципах доказательной медицины ОМТ, направленная на блокаду нейрогуморальной активности, оказывает существенное влияние на улучшение клинических исходов у пациентов с ХСН [4–6]. Тем не менее имеющиеся данные свидетельствуют о том, что, как и 10–15 лет назад, многие пациенты по разным причинам (зачастую необоснованным) либо не лечатся эти-

ми препаратами, либо лечатся в дозах ниже рекомендуемых, что не дает возможности улучшить ближайшие и отдаленные перспективы для этих больных [3, 8, 56–59].

Хорошо известно, что высокие уровни специфических биомаркеров СН, в частности, BNP и NT-proBNP, служат мощными предикторами негативного прогноза [60–62], а их снижение ассоциируется с улучшением клинических результатов [63–65]. Эти работы привели к гипотезе, что серийное тестирование NPs может стать основанием для более агрессивных терапевтических подходов. Результаты ряда исследований [66–71] и нескольких мета-анализов [72–74], посвященных этой теме, оказались неоднозначными и послужили основанием для старта крупной целевой программы GUIDE-IT (Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment) [75]. Промежуточные результаты 894 (81% от запланированного) включенных пациентов соответствовали заранее заданным критериям неэффективности NPs-сопровождения. В этой связи принято решение о досрочном завершении исследования. Хотя GUIDE-IT и обладает несколькими важными недостатками, которые могли стать потенциальной причиной неудачи, постигшей этот проект [76], вместе с тем возникает вполне закономерный вопрос: «Может ли sST2, как биомаркер другой патофизиологической линии, оказаться успешнее в решении поставленной задачи?»

К сожалению, доступная информация очень ограничена и сводится всего лишь к нескольким публикациям. Так, в post hoc анализе исследования PROTECT изучалось влияние достижения целевых доз бета-блокаторов на клинические исходы у пациентов с ХСН в зависимости от базового уровня sST2 (низкий ≤ 35 нг/мл по сравнению с высоким > 35 нг/мл). При этом дозы всех бета-блокаторов были конвертированы в эквивалент суточной дозы метопролола сукцината (высокая ≥ 50 мг по сравнению с низкой < 50 мг). Коррекция терапии и определение уровней sST2 осуществлялись каждые 3 месяца; медиана длительности наблюдения 10 месяцев. У пациентов с низким уровнем sST2 и высокой дозой бета-блокатора количество развившихся негативных сердечно-сосудистых эпизодов было наименьшим (0,53 события; $p = 0,001$). Наиболее неблагоприятную группу представляли пациенты с исходно высокой концентрацией sST2 и низкой дозой бета-блокатора (2,08 события; $p = 0,001$) [77]. В реальной клинической практике целевые дозы бета-блокаторов используются гораздо реже по сравнению с любой исследовательской программой, и в такой ситуации определение sST2 может позволить выделить пациентов высокого риска с перспективой более агрессивной терапии бета-блокаторами.

В post hoc анализе исследования Val-HeFT уровни sST2 измерялись исходно, через 4 и 12 месяцев у пациентов, рандомизированных в группы валсартана и плаце-

бо. Достоверное стремление sST2 к повышению уровня по отношению к исходному наблюдалось в группе плацебо, в среднем 4,7 нг/мл в год; валсартан эффективно повлиял на эту тенденцию, снизив ежегодный прирост sST2 до 0,8 нг/мл ($p < 0,0001$) [45].

Несомненного внимания заслуживают данные многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого исследования PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure), касающиеся нового комбинированного фармакологического средства для лечения пациентов с СН – ингибитора неприлизина – сакубитрила и блокатора рецепторов к ангиотензину II – валсартана (сакубитрил/валсартан; angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI). Исследование PARADIGM-HF, в котором участвовало 8399 пациентов, было завершено досрочно ввиду явных преимуществ сакубитрила/валсартана по отношению к эналаприлу в снижении риска смерти и госпитализации по поводу СН [78]. Фактически через год после публикации предварительных результатов сакубитрил/валсартан был одобрен FDA для клинического использования, а затем был включен в рекомендации по лечению пациентов с ХСН, при сохранении симптомов СН на фоне ОМТ (класс рекомендаций I, уровень доказанности B) [5, 6]. У 2002 пациентов уровни sST2 определялись исходно, через 1 и 8 месяцев после рандомизации. При сравнении между группами лечения (валсартан+сакубитрил и эналаприл) оценивались взаимосвязи между исходным уровнем sST2 и:

- 1) госпитализацией по поводу СН;
- 2) смертью от сердечно-сосудистых причин и
- 3) комбинированным показателем госпитализация по поводу СН/смерть от сердечно-сосудистых причин.

Влияние изменения sST2 от базового уровня до следующих контрольных точек (1 и 8 месяцев) на риск достижения каждой конечной точки оценивалось в модели пропорциональных интенсивностей Сох. Пожалуй, это первое (не исключено, что пока и единственное) из исследований, где проведен комплексный анализ предикторов повышения исходных концентраций sST2, из которых наиболее строгими и независимыми стали повышенные уровни NT-proBNP, мужской пол и фибрилляция пред-

сердий в анамнезе. Прямая взаимосвязь имела между исходными уровнями sST2 и hs-TnT ($r=0,22$; $p < 0,001$); sST2 и NT-proBNP ($r=0,26$; $p < 0,001$). Число пациентов с базовой концентрацией sST2 > 35 нг/мл было сопоставимо в группах валсартан+сакубитрил и эналаприла (41,7 и 39,7% соответственно; $p > 0,05$). После включения в прогностическую модель NT-proBNP и hs-TnT базовый sST2 оставался независимым предиктором неблагоприятных исходов. Увеличение sST2 через 1 месяц напрямую ассоциировалось с негативными последствиями ($p=0,001$, $p=0,012$ и $p=0,009$ для каждой из 3 конечных точек, соответственно), и, напротив, его снижение положительно отражалось на клинических результатах. По сравнению с больными группы эналаприла пациенты группы сакубитрила/валсартана обладали явными преимуществами в снижении концентраций sST2 при контрольном тестировании [79]. Через 8 месяцев после рандомизации снижение концентрации sST2 в большей степени наблюдалось в группе сакубитрила/валсартана по сравнению с группой эналаприла. Динамика sST2 на этой контрольной точке по отношению к исходным уровням ассоциировалась с изменениями в клинических исходах [79, 80].

Наконец, в упомянутой уже публикации подисследования CORONA имеются данные о попытке поиска взаимодействий sST2 с представителем статинов – розувастатином. Авторам не удалось выявить каких-либо взаимосвязей между приемом розувастатина и динамикой (как повышением, так и снижением) sST2 [42].

Conclusion

Обобщая все вышеизложенное, sST2 можно рассматривать в качестве инструмента стратификации риска и оценки прогноза при ХСН. Комбинация sST2 с другими биомаркерами, в частности, NT-proBNP, может повысить силу прогноза. Тем не менее вопросы, связанные с серийным тестированием для оценки прогноза и контроля эффективности проводимого лечения, в т. ч. и в условиях мультимаркерной панели, нуждаются в дальнейшем изучении.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 29/08/19

REFERENCES

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2019 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
2. Maggioni AP. Epidemiology of Heart Failure in Europe. *Heart Failure Clinics*. 2015;11(4):625–35. DOI: 10.1016/j.hfc.2015.07.015
3. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian journal of cardiology*. 2016;8: 7–13. [Russian: Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016; 8:7-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13]
4. Mareev VYu., Fomin IV., Ageev FT., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated

- (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S): 8–164. [Russian: Марева В. Ю., Фомин И. В., Ареев Ф. Т., Бергамбекова Ю. А., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДЧН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
5. 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
6. 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
7. Boytsov S.A. Current state and unresolved issues in the concept of neurohumoral blockade in the treatment of chronic heart failure. *Heart and vascular diseases*. 2007;2(1):42–53. [Russian: Бойцов С. А. Современное состояние и нерешенные вопросы в концепции нейрогуморальной блокады при лечении хронической сердечной недостаточности. Болезни сердца и сосудов. 2007;2(1):42–53. Доступно на: http://old.consilium-medicum.com/media/bss/07_01/12.shtml]
8. Buziashvili Yu.I., Matskeplishvili S.T., Ioshina V.I. Chronic heart failure in patients with coronary heart disease: strategic approaches to making the optimal clinical decision. – M.: NMRCSS them. A. N. Bakuleva RAMS; 2015. – 435 p. [Russian: Бузиашвили Ю. И., Мацкеплишвили С. Т., Иошина В. И. Хроническая сердечная недостаточность у больных ишемической болезнью сердца: стратегические подходы к принятию оптимального клинического решения. - М.: НИЦСХ им. А. Н. Бакулева, 2015. – 435с]. ISBN 978-5-7982-0343-7
9. Medvedeva E.A., Surkova E.A., Limareva L.V., Shchukin Yu.V. Molecular biomarkers for diagnostics, risk stratification and prediction of chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(8):86–91. [Russian: Медведева Е.А., Суркова Е.А., Лимарева Л.В., Щукин Ю.В. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2016;21(8):86–91]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-86-91
10. McKie PM, Burnett JC. NT-proBNP: The Gold Standard Biomarker in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(22):2437–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.001
11. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European Journal of Heart Failure*. 2008;10(9):824–39. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014
12. Ibrahim NE, Januzzi JL. Beyond Natriuretic Peptides for Diagnosis and Management of Heart Failure. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):211–22. DOI: 10.1373/clinchem.2016.259564
13. Magnusson C, Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *Journal of Internal Medicine*. 2018;283(6):530–43. DOI: 10.1111/joim.12756
14. 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
15. 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 Pre-sage™ ST2 assay. *Clinica Chimica Acta*. 2009;409(1–2):33–40. DOI: 10.1016/j.cca.2009.08.010
16. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):e147–239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019
17. 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. DOI: 10.1016/0014-5793(89)81679-5
18. 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
19. Kropf P, Bickle Q, Herath S, Klemenz R, Müller I. Organ-specific distribution of CD4+ T1/ST2+ Th2 cells in Leishmania major infection. *European Journal of Immunology*. 2002;32(9):2450–9. DOI: 10.1002/1521-4141(200209)32:9<2450::AID-IMMU2450>3.0.CO;2-O
20. Oshikawa K, Yanagisawa K, Tominaga S, Sugiyama Y. Expression and function of the ST2 gene in a murine model of allergic airway inflammation. *Clinical Experimental Allergy*. 2002;32(10):1520–6. DOI: 10.1046/j.1365-2745.2002.01494.x
21. 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
22. 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
23. Weinberg EO, Shimp 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. DOI: 10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9
24. Weinberg EO, Shimp M, Hurwitz S, Tominaga S, Rouleau J-L, Lee RT. Identification of Serum Soluble ST2 Receptor as a Novel Heart Failure Biomarker. *Circulation*. 2003;107(5):721–6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000047274.66749.FE
25. 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
26. Dinarello CA. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2002;20(5 Suppl 27):S1–13. PMID: 14989423
27. Iwahana H, Yanagisawa K, Ito-Kosaka A, Kuroiwa K, Tago K, Komatsu N et al. Different promoter usage and multiple transcription initiation sites of the interleukin-1 receptor-related human ST2 gene in UT-7 and TM12 cells. *European Journal of Biochemistry*. 1999;264(2):397–406. DOI: 10.1046/j.1432-1327.1999.00615.x
28. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie ANJ, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(6):1538–49. DOI: 10.1172/JCI30634
29. Seki K, Sanada S, Kudanova AY, Steinhilber 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
30. Mueller T, Dieplinger B. Soluble ST2 and Galectin-3: What We Know and Don't Know Analytically. *EJIFCC*. 2016;27(3):224–37. PMID: 27683536
31. Ho LH, Ohno T, Oboki K, Kajiwaru N, Suto H, Iikura M et al. IL-33 induces IL-13 production by mouse mast cells independently of IgE-Fc RI signals. *Journal of Leukocyte Biology*. 2007;82(6):1481–90. DOI: 10.1189/jlb.0407200

32. Yucel O, Gul I, Zararsiz A, Demirpence O, Yucel H, Cinar Z et al. Association of soluble ST2 with functional capacity in outpatients with heart failure. *Herz*. 2018;43(5):455–60. DOI: 10.1007/s00059-017-4590-1
33. deFilippi C, Daniels LB, Bayes-Genis A. Structural Heart Disease and ST2: Cross-Sectional and Longitudinal Associations with Echocardiography. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(7):S9B–63B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.042
34. 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
35. Belyaev F.I. Medical scores in clinical practice. Part III. Heart Failure. *Clinical Medicine*. 2017;95(1):72–7. [Russian: Беляев Ф.И. Использование шкал в клинической практике. Часть III. Сердечная недостаточность. *Клиническая медицина*. 2017;95(1):72–7]
36. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J et al. Risk Prediction in Patients With Heart Failure Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(5):440–6. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.04.008
37. Krasnova O.A., Sitnikova M.Yu., Ivanov S.G., Fedotov P.A. Effectiveness of the seattle heart failure model in predicting the long-term prognosis among men with coronary heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;5:58–62. [Russian: Краснова О.А., Ситникова М.Ю., Иванов С.Г., Федотов П.А. Эффективность Сиэттаской модели выживаемости при ХСН для определения долгосрочного прогноза мужчин с ишемической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2012;5:58–62]
38. Dyleva Yu.A., Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Uchasova E.G., Barbarash O.L. The physiologic and pathophysiologic role of stimulating growth factor ST2. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017;62(10):599–605. [Russian: Дылева Ю.А., Груздева О.В., Акбашева О.Е., Учасова Е.Г., Барбараш О.Л. Физиологическая и патофизиологическая роль стимулирующего фактора роста ST2. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(10):599–605]
39. Kopeva K.V., Grakova E.V., Teplyakov A.T. New biomarkers of heart failure: diagnostic and prognostic value of NT-proBNP and interleukin receptor family member ST2. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(1):94–101. [Russian: Копьева К.В., Гракова Е.В., Тепляков А.Т. Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-proBNP и интерлейкиновых рецепторов – членов семейства ST2. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(1):94–101]. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101
40. 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
41. Bayes-Genis A, de Antonio M, Galán A, Sanz H, Urrutia A, Cabanes R et al. Combined use of high-sensitivity ST2 and NT-proBNP to improve the prediction of death in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(1):32–8. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr156
42. Broch K, Ueland T, Nymo SH, Kjekshus J, Hulthe J, Muntendam P et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(3):268–77. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs006
43. Felker GM, Fiuzat M, Thompson V, Shaw LK, Neely ML, Adams KF et al. Soluble ST2 in Ambulatory Patients with Heart Failure: Association With Functional Capacity and Long-Term Outcomes. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(6):1172–9. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000207
44. Lu J, Snider JV, Grenache DG. Establishment of reference intervals for soluble ST2 from a United States population. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411(21–22):1825–6. DOI: 10.1016/j.cca.2010.07.014
45. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Snider J, Cohn JN. Prognostic Value of Soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7(3):418–26. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001036
46. Aimò A, Vergaro G, Passino C, Ripoli A, Ky B, Miller WL et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(4):280–6. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.010
47. Emdin M, Aimò 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
48. Skali H, Gerwien R, Meyer TE, Snider JV, Solomon SD, Stolen CM. Soluble ST2 and Risk of Arrhythmias, Heart Failure, or Death in Patients with Mildly Symptomatic Heart Failure: Results from MADIT-CRT. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2016;9(5–6):421–8. DOI: 10.1007/s12265-016-9713-1
49. Teplyakov A.T., Tarasov N.I., Isakov L.K., Grakova E.V., Sinkova M.N., Kopieva K.V. et al. Prognosis of cardiovascular events after implantation of a cardioverterdefibrillator in patients with chronic heart failure: the value of increasing concentration of endothelin-1 and soluble forms of ST2 protein in blood plasma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(3):140–50. [Russian: Тепляков А. Т., Тарасов Н. И., Исаков Л. К., Гракова Е. В., Синькова М. Н., Копьева К. В. и др. Прогноз сердечно-сосудистых событий после имплантации кардиовертера-дефибриллятора пациентам с хронической сердечной недостаточностью: значение повышения концентрации эндотелина-1 и растворимой формы белка ST2 в плазме крови. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(3):140–50]. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-3-140-150
50. 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
51. Bahuleyan CG, Alummoottil GK, Abdullakutty J, Lordson AJ, Babu S, Krishnakumar VV et al. Prognostic value of soluble ST2 biomarker in heart failure patients with reduced ejection fraction – A multicenter study. *Indian Heart Journal*. 2018;70(Suppl 1):S79–84. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.09.010
52. Skvortsov A.A., Protasov V.N., Narusov O.Yu., Koshkina D.E., Osmolovskaya Yu.F., Kuznetsova T.V. et al. Head to Head Comparison of Suppression of Tumorigenicity 2 and Copeptin Significance for Prognosis of Patients After Acute Heart Failure Decompensation. *Kardiologiia*. 2017;17(9):20–33. [Russian: Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Кошкина Д.Е., Осмоловская Ю.Ф., Кузнецова Т.В. и др. Растворимый рецептор подавления опухоленности 2-го типа против копептина: прямое сравнение значения определения новых биомаркеров для прогноза у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2017;57(9):20–33]. DOI: 10.18087/cardio.2017.9.10028
53. 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. *Kardiologiia*. 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
54. Protasov V.N., Narusov O. Yu., Skvortsov A. A., Protasova D. E., Kuznetsova T. V., Petrukina A. A. et al. Multimarker Approach in Risk Stratification of Patients with Decompensated Heart Failure. *Kardiologiia*. 2019;59(1S): 53–64. [Russian: 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]. DOI: 10.18087/cardio.2637
55. Grakova E.V., Kopieva K.V., Teplyakov A.T., Ogurkova O.N., Soldatenko M.V., Garganeeva A.A. Clinical use of the new biomar-

- ker ST2 in patients with chronic heart failure of ischemic genesis: an exercise test. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(4):12–8. [Russian: Гракова Е. В., Копьева К. В., Тепляков А. Т., Огуркова О. Н., Солдатенко М. В., Гарганеева А. А. Возможности клинического применения нового биомаркера ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза: тест с физической нагрузкой. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(4):12–8]. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-4-12-18
56. Lee DS. Risk-Treatment Mismatch in the Pharmacotherapy of Heart Failure. *JAMA*. 2005;294(10):1240. DOI: 10.1001/jama.294.10.1240
57. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiade M, Heywood JT et al. Improving Evidence-Based Care for Heart Failure in Outpatient Cardiology Practices: Primary Results of the Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE HF). *Circulation*. 2010;122(6):585–96. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.934471
58. Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(4):351–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.070
59. Bozkurt B. Reasons for Lack of Improvement in Treatment with Evidence-Based Therapies in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(19):2384–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.464
60. Anand IS, Fisher LD, Chiang Y-T, Latini R, Masson S, Maggioni AP et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2003;107(9):1278–83. DOI: 10.1161/01.cir.0000054164.99881.00
61. Hartmann F, Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P et al. Prognostic Impact of Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Severe Chronic Congestive Heart Failure: A Substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Trial. *Circulation*. 2004;110(13):1780–6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000143059.68996.A7
62. Cleland JGF, McMurray JJV, Kjekshus J, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C et al. Plasma Concentration of Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Chronic Heart Failure: Prediction of Cardiovascular Events and Interaction with the Effects of Rosuvastatin. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(20):1850–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.06.041
63. Frantz RP, Olson LJ, Grill D, Moualla SK, Nelson SM, Nobrega TP et al. Carvedilol therapy is associated with a sustained decline in brain natriuretic peptide levels in patients with congestive heart failure. *American Heart Journal*. 2005;149(3):541–7. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.07.036
64. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T et al. Prognostic Value of Changes in N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(12):997–1003. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.069
65. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJV, Packer M, Rouleau JL et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients with Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(22):2425–36. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.931
66. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espine EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *The Lancet*. 2000;355(9210):1126–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02060-2
67. Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, Frampton CM, Pilbrow A, Yandle TG et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide-Guided Treatment for Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;55(1):53–60. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.095
68. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P et al. BNP-Guided vs Symptom-Guided Heart Failure Therapy: The Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) Randomized Trial. *JAMA*. 2009;301(4):383–92. DOI: 10.1001/jama.2009.2
69. Berger R, Moertl D, Peter S, Ahmadi R, Huelsmann M, Yamuti S et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide-Guided, Intensive Patient Management in Addition to Multidisciplinary Care in Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(7):645–53. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.078
70. Eurlings LWM, van Pol PEJ, Kok WE, van Wijk S, Lodewijks-van der Bolt C, Balk AHMM et al. Management of chronic heart failure guided by individual N-terminal pro-B-type natriuretic peptide targets: results of the PRIMA (Can Pro-brain-natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure Improve heart failure morbidity and mortality?) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(25):2090–100. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.07.030
71. Januzzi JL, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(18):1881–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.03.072
72. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O'Connor CM. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *American Heart Journal*. 2009;158(3):422–30. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.06.018
73. Porapakham P. B-Type Natriuretic Peptide-Guided Heart Failure Therapy: A Meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(6):507–14. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.35
74. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca H-P, Pfisterer M, Eurlings LWM, Erntell H et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *European Heart Journal*. 2014;35(23):1559–67. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu090
75. Felker GM, Ahmad T, Anstrom KJ, Adams KF, Cooper LS, Ezekowitz JA et al. Rationale and Design of the GUIDE-IT Study: Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(5):457–65. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.05.007
76. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(8):713–20. DOI: 10.1001/jama.2017.10565
77. Gaggin HK, Motiwala S, Bhardwaj A, Parks KA, Januzzi JL. Soluble Concentrations of the Interleukin Receptor Family Member ST2 and β -Blocker Therapy in Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(6):1206–13. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000457
78. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Angiotensin-niprilysin Inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077
79. 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
80. Zile MR, O'Meara E, Claggett B, Prescott MF, Solomon SD, Swedberg K et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients with HFrEF. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(7):795–806. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.042