



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101

НОВЫЕ МАРКЕРЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ NT-proBNP И ИНТЕРЛЕЙКИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ – ЧЛЕНОВ СЕМЕЙСТВА ST2

К.В. Копьева, Е.В. Гракова, А.Т. Тепляков

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», Томск, Россия

Резюме

Статья посвящена перспективе использования новых биомаркеров для оценки тяжести течения и прогноза хронической сердечной недостаточности (ХСН). В последние десятилетия для оптимизации диагностики, прогнозирования и повышения эффективности терапии ХСН активно изучаются перспективные возможности применения биомаркерной стратегии ранней персонализированной диагностики кардиоваскулярной патологии. Современные биомаркеры являются высокочувствительными медиаторами для оценки патогенетических механизмов развития и прогрессирования ХСН. Особый интерес представляют данные по плазменной концентрации нового биомаркера, экспрессируемого кардиомиоцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками, члена семейства рецепторов интерлейкина-1 (IL1) – растворимой изоформы ST2 (sST2), лигандом которого является цитокин IL-33. Персонализация риска с помощью определения биомаркеров NT-proBNP и ST2 позволит выявить наиболее уязвимых пациентов, в отношении которых наиболее оправдана тактика мониторинга и интенсификации терапевтических вмешательств.

Ключевые слова

Хроническая сердечная недостаточность • Растворимый ST2 • NT-proBNP • Биомаркеры
Диагностика • Прогнозирование

Поступила в редакцию: 30.01.18; принята к печати: 12.02.18

NEW BIOMARKERS OF HEART FAILURE: DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF NT-proBNP AND INTERLEUKIN RECEPTOR FAMILY MEMBER ST2

K.V. Kopeva, E.V. Grakova, A.T. Teplyakov

Federal State Budgetary Institution «Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences»
«Cardiology Research Institute», Tomsk, Russia

Abstract

The article discusses the use of new biomarkers for assessing the severity of the clinical course and the prognosis of chronic heart failure. In recent decades, prospective possibilities for using biomarkers as the part of early personalized diagnosis of cardiovascular disease have been actively studied to optimize the diagnosis process, patients' prognosis and increase the effectiveness of therapy for chronic heart failure. New biomarkers are highly sensitive mediators for evaluation of pathogenetic mechanisms of the development and progression of chronic heart failure. Plasma levels of a new biomarker expressed by cardiomyocytes, fibroblasts and endothelial cells, a member of the IL-1 family of soluble isoform ST2 (sST2), which ligand is IL-33 cytokine, is of particular interest. Risk personification using NT-proBNP and ST2 biomarkers allows identifying the most vulnerable patients for further monitoring and intensification of therapeutic interventions.

Keywords

Chronic heart failure • Soluble ST2 • NT-proBNP • Biomarkers • Diagnostics • Prediction

Список сокращений

ИБС	– ишемическая болезнь сердца	ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ИЛ	– интерлейкин	ANP	– предсердный натрийуретический пептид
ИМ	– инфаркт миокарда	BNP	– мозговой натрийуретический пептид
ЛЖ	– левый желудочек	NT-proBNP	– предшественник мозгового натрийуретического пептида
ССС	– сердечно-сосудистые события	sST2	– растворимый ST2
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность		
ФК	– функциональный класс		

Для корреспонденции: Гракова Елена Викторовна, тел. +79069553659; e-mail: vgelen1970@gmail.com; адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

Corresponding author: Elena V. Grakova, tel. +79069553659; e-mail: vgelen1970@gmail.com; address: Russian Federation, 634012, Tomsk, 111a, Kievskaya Street

Введение

Одной из наиболее частых причин госпитализаций, инвалидизации и смертности трудоспособного населения экономически развитых стран является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), распространенность которой в общей популяции составляет 1,5–2,0%, а среди лиц старше 65 лет достигает 6–10% [1–3]. При этом основной этиологической причиной развития ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС), что подтверждают многоцентровые исследования [4].

Несмотря на современные достижения в диагностике и лечении, распространенность ХСН продолжает неуклонно расти, приобретая черты эпидемии в связи со старением населения, нездоровым образом жизни, повышением выживаемости пациентов с инфарктом миокарда (ИМ)/ИБС и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы [5]. ХСН характеризуется прогрессирующим течением и крайне неблагоприятным прогнозом [6–7]. Так, годовая летальность среди больных с легкой ХСН составляет 10%, а при тяжелой степени увеличивается до 50–60%, причем у 35–70% пациентов смерть наступает внезапно [4]. Популяционные исследования показывают, что 30–40% больных умирают в течение 1 года после постановки диагноза, а 60–70% – в течение 5 лет, главным образом, в связи с декомпенсацией ХСН или внезапно (вероятно, вследствие желудочковой тахикардии [8, 9]. При этом на оказание медицинской помощи больным с ХСН расходуется 2–3% всех средств, выделяемых на нужды здравоохранения [10, 11], а около 70–80% всех финансовых затрат на ХСН приходится на оплату стационарного лечения пациентов в связи с декомпенсацией ХСН [11].

Факт патогенетической взаимосвязи ХСН и повышенной нейрориммунногоморальной активации – гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем – не вызывает сомнения [12–15]. Вместе с тем, несмотря на всю убедительность современной нейрогуморальной теории, в последние годы появляется все больше клинических фактов, которые невозможно объяснить только повышенной активностью нейрогормонов [16] а, наряду с нейрогормонами, центральную роль в патогенезе заболевания играют еще и иные патогенетические факторы, причастность которых в развитии ХСН и обуславливает «неполную компетентность» нейрогуморальных воздействий [17, 18].

В последние годы была предложена новая концепция прогрессирования ХСН, в основе которой лежит представление об иммунной активации и системном воспалении [19–21], ключевую роль в котором играют провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и ИЛ-6) [22]. Предположительно провоспалительные цитокины вовлечены в патогенез ХСН, главным образом определяя интенсивность процессов ремоделирования миокарда и сосудов посредством регуляции уровня апоптоза кардиомиоцитов, который во многом определяет вариант ремоделирования миокарда и, в конечном итоге, темп прогрессирования ХСН [23]. В работе Eltyeb A. et al. также обсуждается роль апоптоза кардиомиоцитов в качестве ключевого механизма развития и прогрессирования ХСН [13].

В последние десятилетия активно изучаются перспективные возможности применения биомаркерной стратегии ранней пер-

сонифицированной диагностики кардиоваскулярной патологии [25]. Современные данные по биомаркерам находят свое отражение и в клинических рекомендациях: для определения вероятности ХСН применяется оценка плазменного уровня NT-proBNP/BNP [26]. Однако для лучшего понимания взаимодействия нейрогуморальных и биомеханических механизмов при ХСН необходима оценка дополнительных маркеров, отражающих иные патофизиологические пути, такие как ремоделирование сердца и фиброз [27, 28]. Применение новых биомаркеров представляется многообещающим, и в этом смысле активно продолжается поиск «идеального» биомаркера, который сможет охарактеризовать активацию всех звеньев синдрома ХСН и обеспечить дополнительную информацию по отношению к натрийуретическим пептидам [29, 30].

Важным аспектом у больных с ХСН является оценка прогноза, а учитывая отсутствие «универсального» маркера неблагоприятного прогноза при ХСН, большой интерес в связи с потенциально более широкими возможностями в стратификации риска данной когорты больных представляет многомаркерная стратегия. Многомаркерный подход оправдан необычайной сложностью и многогранностью биохимических взаимодействий, лежащих в основе патофизиологии ХСН. В то же время комбинированное использование нескольких параметров способно более точно отражать ключевые звенья патогенеза, а следовательно, и течение заболевания у каждого конкретного пациента [31, 32]. В последние годы внимание исследователей сфокусировано на изучении прогностической роли таких новых маркеров, как ST2 и галектин-3 [33, 34], при этом современными требованиями к оценке риска являются максимальная индивидуализация и точность [35]. Такая персонификация риска позволяет определить наиболее уязвимых пациентов, в отношении которых наиболее оправдана тактика мониторинга и интенсификации терапевтических вмешательств [32].

Роль кардиобиомаркеров в патофизиологии ишемического ремоделирования сердца и диагностике сердечной недостаточности

Термин «ремоделирование сердца» введен в литературу N. Sharp в конце 70-х гг. для обозначения структурных и геометрических изменений сердца после острого ИМ [36]. Однако в последнее время происходит расширение понятия «ремоделирование левого желудочка (ЛЖ)» и распространение его патогенетической и морфологической концепции на всех больных с хронической недостаточностью кровообращения независимо от этиологического фактора [37]. В соответствии с парадигмой сердечно-сосудистого континуума, в рамках которой логично отражается цепь взаимосвязанных событий, инициированных множеством факторов риска, приводящих к развитию заболеваний сердца и сосудов, ремоделированию ЛЖ отводится ключевая роль в механизмах прогрессирования ХСН вплоть до терминальной стадии поражения сердца и смертельного исхода [38–41].

Известно, что «золотым стандартом» для диагностики ХСН является натрийуретический пептид В-типа (BNP) и N-терминальный пептид BNP (NT-proBNP) [42]. В середине 80-х гг. впервые показано увеличение концентрации предсердного

натрийуретического пептида (ANP) при ХСН [43-44]. В 1993 г. обнаружено, что увеличение BNP и ANP происходит уже на стадии бессимптомной дисфункции ЛЖ [45, 46]. В 1998 г. McDonagh et al. опубликовали результаты крупного исследования ($n = 1653$), установив, что уровень BNP $\geq 17,9$ пг/мл с чувствительностью 76% и специфичностью 87% возможно использовать как маркер для выявления дисфункции ЛЖ. [47]. В работе Fisher et al. показано, что у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и повышенными показателями NT-proBNP смертность в течение первого года составила 53% против 11% у пациентов с низкими показателями [48]. В исследовании Van Chengs et al., которые изучали динамику BNP у 72 пациентов, поступивших в стационар по поводу декомпенсации ХСН [49], у умерших больных ($n = 9$) уровень BNP возрастал в среднем на 233 пг/мл, тогда как у пациентов с положительным ответом на терапию отмечалось снижение BNP в среднем на 215 пг/мл, а уровень BNP перед выпиской менее 430 пг/мл обладал 96% отрицательным предсказательным значением для повторной госпитализации или смерти в течение 30 дней. Так, Тепляковым А.Т. и соавт. выявлена корреляция уровня NT-proBNP с Ea/Es ($r = 0,50$; $p = 0,0001$) и отрицательная связь с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ($r = -0,45$; $p = 0,003$) у пациентов с ХСН II–III функционального класса (ФК) [50].

Однако, хотя натрийуретические пептиды и вошли «золотым стандартом» в рутинную клиническую практику, зарекомендовав себя ранними маркерами миокардиального стресса или дисфункции миокарда [51, 52], их применение не может отражать все пути развития и прогрессирования ХСН. При этом, по литературным данным, вариабельность физиологических границ уровня NT-proBNP зависит от суточного дисбаланса гормонов, пола, возраста, индекса массы тела, кроме того, его содержание может изменяться при различных заболеваниях почек, а также после перенесенной инфекции [30]. Другие изученные биомаркеры, отражающие тот или иной путь развития ХСН, имеют свои преимущества и недостатки, поэтому учеными большое внимание уделяется изучению и разработке многомаркерных стратегий. В последнее время одним из биомаркеров, обративших на себя пристальное внимание исследователей благодаря уже имеющимся научным данным о его особых свойствах и потенциальной роли в диагностике и прогнозировании бессимптомного ремоделирования, фиброза и ХСН, а также смертности, является ST2. Поэтому для стратификации риска ишемического и неишемического ремоделирования сердца представляется целесообразным использование перспективных биомаркеров, включая и ST2. Биология ST2 подразумевает полипотентную роль и важна как в иммунологическом, так и в фибротическом ответе миокарда на повреждение. ST2 экспрессируется в сердце в ответ на патологические изменения, вызванные хроническими заболеваниями и/или острыми повреждениями, и отражает ремоделирование желудочков и фиброз сердца [30, 53].

ST2 (Growth STimulation expressed gene 2, стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2, также известный как IL1RL1 и Suppression of tumorigenicity 2), – член семейства рецепторов интерлейкина-1 (IL-1), играющих центральную роль в регуляции иммунного и противовоспалительного ответов [54]. Белок ST2 имеет 2 изоформы, напрямую вовлеченные в развитие сердечно-сосудистых заболеваний: растворимая циркулирующая в кровотоке форма (sST2) и мембран-связанная форма рецепто-

ра (ST2L). В последнее десятилетие в качестве функционального лиганда ST2 был определен IL-33, секретирующийся фибробластами и оказывающий кардиопротективный эффект в ответ на натяжение миокарда. Растворимый ST2 блокирует кардиопротективный эффект IL-33, способствуя развитию ремоделирования и фиброза сердца. Сигнальная система ST2/IL-33 принимает участие в регуляции воспалительной и нейгормональной активации и предотвращении ремоделирования миокарда, нарушение функционирования которой приводит к развитию сердечной недостаточности [54-57].

Впервые преходящее повышение уровней sST2 выявлено при развитии ИМ у мышей после перевязки коронарной артерии [58]. Установлено, что концентрации sST2 ассоциируются со степенью тяжести симптомов ХСН и нарушением диастолической функции миокарда [55, 53]. Gruson D. et al. установили взаимосвязь между повышением данного биомаркера и ФК ХСН. В частности, средний уровень sST2 у больных I ФК ХСН составлял 43,8 [18,4-200,0] нг/мл, II ФК ХСН 36,5 [18,4-127,2] нг/мл, III ФК ХСН 54,3 [21,5-200,0] нг/мл и IV ФК ХСН 72,2 [25,4-200,0] нг/мл, $p < 0,001$. При этом авторы установили, что степень повышения sST2 не зависела от этиологии ХСН, а также выявили, что возраст, пол, частота сердечных сокращений, индекс массы тела, уровень гемоглобина, наличие фибрилляции предсердий не имели значительного влияния на степень активности данного биомаркера [58]. Большой интерес представляла полученная статистически значимая ($p < 0,001$) положительная связь sST2 и BNP/NT-proBNP: очень слабая с BNP ($r = 0,293$) и более сильная с NT-proBNP ($r = 0,413$). Кроме того, исследователи доказали, что повышение концентраций sST2 является значимым предиктором развития неблагоприятных клинических событий и ассоциируется с увеличением однолетней смертности (область под ROC кривой 0,71, $p < 0,001$). При одновременном повышении концентраций sST2 и NT-proBNP риск смерти увеличивается еще больше (область под ROC кривой 0,74, $p < 0,001$) [58].

ST2 является одним из основных биомаркеров, сигнализирующим о наличии и тяжести неблагоприятного сердечного ремоделирования и фиброзировании ткани, которые возникают при ИМ, остром коронарном синдроме или ухудшении сердечной недостаточности [53, 59]. В исследовании Lurón J. et al. оценивалось значение sST2, NT-proBNP, высокочувствительного сердечного тропонина T и галектина-3 в отношении развития обратимого ремоделирования миокарда при систолической сердечной недостаточности. ST2 являлся единственным исследованным биомаркером, который был независимо связан с развитием обратимого ремоделирования [60].

В исследовании Dike et al. обнаружены значительные корреляции плазменных концентраций ST2 с толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу, толщиной задней стенки в диастолу, внутренним диаметром ЛЖ в диастолу и систолу, размером правого предсердия, индексом массы миокарда ЛЖ, фракцией выброса ЛЖ и отношением E/A у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией ЛЖ [61]. В исследовании наших отечественных ученых Дылевой Ю.А. и соавт. установлено, что уровень растворимой изоформы ST2 коррелирует с показателями систолической и диастолической дисфункции ЛЖ у больных в период госпитального периода после перенесенного ИМ [62]. В еще одной работе Каретниковой В.Н. и соавт. оценивалась возмож-

ность использования биомаркеров (в частности и ST2) в комплексной оценке патологического ремоделирования и фиброобразования у пациентов после ИМ с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Было установлено, что биомаркеры могут использоваться для дополнительной оценки клинической тяжести и отдаленного риска у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ после ИМпСТ [63]. Вместе с тем, в доступной литературе недостаточно работ о значимости sST2 в оценке ремоделирования миокарда у пациентов со стабильной ИБС и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

Прогностическая значимость биомаркеров в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Оценке прогностической значимости различных биомаркеров посвящено много исследований, в то же время в изучении возможностей раннего прогнозирования течения ХСН с использованием персонализированных терапевтических стратегий остается много нерешенных вопросов, которые в настоящее время активно исследуются.

Например, появился ряд дополнительных биомаркеров, каждый из которых отражает различные патофизиологические процессы в развитии и прогрессировании ХСН: повреждение миокарда, воспаление, ремоделирование и апоптоз. Новые биомаркеры, такие как предсердный натрийуретический пептид (MR-proANP), среднерегиональный участок молекулы про-адренормедулина (MR-proADM), высокочувствительные тропонины, растворимый ST2, фактор дифференцировки роста (GDF)-15 и галектин-3, имеют потенциал в прогнозировании за пределами, установленными для натрийуретических пептидов, но их роль в клиническом ведении пациента все еще полностью не определена и необходимы дополнительные исследования [42].

Растущий интерес к изучению активности sST2 и ST2L в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний все чаще подталкивает практикующего врача к оценке sST2 рецептора в качестве нового маркера сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных клинических исходов, прежде всего связанных с ХСН и ИБС [64, 65]. В последнее время в ряде исследований установлена высокая прогностическая ценность sST2 у больных с декомпенсированной ХСН [55; 64]. При этом в работах Dieplinger B., Tobias Bredthardt и Alan H.B.Wu показано, что измерение данного биомаркера может быть исключительно полезным для длительного мониторинга ХСН [66, 67]. В большом количестве публикаций показана высокая прогностическая значимость ST2: пациенты с высокими значениями ST2 имеют больший риск повторной госпитализации по причине ХСН и смерти по сравнению с пациентами с низким уровнем ST2. Так, в исследованиях Rehman S.U. et al. и Shah R.V. et al. при проведении многофакторного анализа Кокса, включавшего несколько установленных клинических и биохимических прогностических переменных, sST2 оставался независимым предиктором смертности и показал более значимую прогностическую ценность по сравнению с натрийуретическими пептидами [53, 59]. Januzzi J.L. Jr et al. и Wojtczak-Soska K. et al. установлена высокая прогностическая ценность sST2 у больных с декомпенсированной ХСН [59, 69]. В исследовании LURIC оценивалась прогностическая значимость sST2 у пациентов со стабильной ИБС (n = 1345) [70]. Показано, что пороговый уровень ST2 >24,6 нг/мл являлся долгосрочным предиктором сердечно-сосудистой

и общей смертности с медианой наблюдения 9,8 лет, при этом значение медианы было меньше порогового уровня – 35 нг/мл, рекомендованного для оценки прогноза при ХСН. Другими исследователями доказана высокая диагностическая ценность sST2 и при других заболеваниях, таких как острые и хронические воспалительные состояния, бронхиальная астма [71], аутоиммунные заболевания [72].

Одной из характеристик ST2, выгодно отличающим его от других биомаркеров, является то, что его уровень может быстро изменяться в зависимости от состояния пациента, что помогает врачам подобрать наиболее эффективный курс терапии [73]. Именно это качество делает использование данного биомаркера более выгодным. В последнее время появилась информация о том, что патогенетическая терапия ХСН с целевым использованием β -адреноблокаторов способна обеспечить снижение избыточной медиаторной активности sST2 [74, 75]. Это свидетельствует о том, что миокардиальные интерлейкиновые рецепторы семейства ST2 можно рассматривать как мишень для терапии β -адреноблокаторами с целью предотвращения кардиоваскулярных осложнений. Анализ проспективного рандомизированного исследования PROTECT позволил выявить взаимосвязь между изменениями дозы β -адреноблокаторов и динамикой уровня sST2, а также со степенью риска возникновения кардиоваскулярных событий [74]. Результаты исследования EPNESUS, включавшего пациентов с постинфарктной желудочковой дисфункцией, показало, что неблагоприятное ремоделирование левого желудочка у пациентов с низким уровнем ST2 отмечалось реже в независимости от терапии [76]. У пациентов с хронической ХСН показатели ST2 снижались при каждом увеличении титрования дозы β -блокатора; абсолютное преимущество высоких доз β -блокаторов отмечалось у пациентов с ST2 > 35 нг/мл [74].

Исследования, посвященные роли ST2 в качестве прогностического маркера развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС), являются потенциально клинически важными. Определение ST2 позволяет осуществлять ведение больных с ХСН, не только контролируя эффект лечения, но и оценивая возможный риск декомпенсации на каждом этапе [59]. Относительная независимость от факторов, сопутствующих ХСН, придает ST2 статус прогностического маркера, а его использование вместе с натрийуретическими пептидами обеспечивает еще большую прогностическую точность. При этом данные, полученные в отношении ST2 как маркера неблагоприятных ССС при ИБС, достаточно противоречивы и их явно недостаточно, в связи с чем необходимо проведение дальнейших исследований с целью выработки эффективной терапевтической стратегии.

Заключение

Учитывая особенности современного этапа доказательной кардиологии, который характеризуется внедрением новых методов диагностики и лечения в клиническую практику с оценкой частоты развития неблагоприятных исходов, по-видимому, может быть полезно применение дополнительных критериев эффективности вмешательств. В последние десятилетия для оптимизации диагностики, прогнозирования и повышения эффективности терапии ХСН активно изучаются перспективные возможности применения биомаркерной стратегии ранней персонализированной диагностики кардиоваскулярной патологии.

Однако, учитывая отсутствие «универсального» маркера прогноза у пациентов ИБС с ХСН, большой интерес в связи с потенциально более широкими возможностями в стратификации риска таких больных представляет многомаркерная стратегия. Выявление наиболее информативных маркеров может быть потенциально важным для создания многомаркерной панели. Применение нескольких биомаркеров, отражающих различные механизмы развития и прогрессирования ХСН, дает уникальную возможность персонализированной оценки риска неблагоприятного течения данной патологии.

ST2 и натрийуретические пептиды (BNP и NT-proBNP) отражают протекание двух разных, но пересекающихся биологических процессов, поэтому маркеры дают независимую и дополняющую друг друга информацию по состоянию больного. Будучи маркерами неустойчивости гемодинамики или растяжения кардиомиоцитов, NT-proBNP/BNP больше подходят для идентификации

ХСН, но для повторно госпитализированных в течение 30 дней пациентов прогностических качеств данного маркера недостаточно. ST2 является наиболее сильным и клинически значимым прогностическим маркером кумулятивных кардиоваскулярных событий и смертности.

Использование новых высокоспецифичных кардиобиомаркеров позволит с высокой степенью прогностической ценности предсказывать развитие сердечно-сосудистых осложнений, а значит, позволит профилактически назначить соответствующую патогенетическую терапию, направленную на улучшение качества жизни пациентов, снижение смертности от ССС и уменьшение экономических затрат государства на лечение ХСН и сердечно-сосудистых осложнений.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2004; 5(1):4–7. [Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareev V.Yu. Patients with chronic heart failure in the Russian ambulatory practice: particular contingent, diagnosis and treatment (studies AGE-O-CHF). Serdechnaya Nedostatochnost'. 2004;5(1):4-7 (In Russ)].
2. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007 Sep;93(9):1137-46. DOI: 10.1136/hrt.2003.025270
3. Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S., Berul C., Brugada R., Calkins H. et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Heart Rhythm. 2011 Aug;8(8):1308-39. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.05.020.
4. Агеев Ф.Т., Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения. Русский медицинский журнал. 2000; 15-16: 622-626. [Ageev F.T., Skvorcov A.A., Mareev V.Ju., Belenkov Ju.N. Serdechnaja nedostatochnost' na fone ishemicheskoy bolezni serdca: nekotorye voprosy jepidemiologii, patogeneza i lechenija. Russkij medicinskij zhurnal. 2000; 15-16: 622-626. (In Russ)]
5. Cleland J.G., Swedberg K., Follath F., Komajda M., Cohen-Solal A., Aguilar J.C. et al. The Euro Heart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Eur. Heart J. 2003; 24: 442–475.
6. Swedberg K., Cleland J., Dargie H., Follath F., Komajda M., Tavazzi L. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2005; 26: 1115–1140. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi204.
7. McMurray J., Stewart S. Epidemiology, etiology and prognosis of heart failure. Heart. 2003; 83: 596–602.
8. Курилин М.Ю., Мамчур С.Е. Современное состояние вопроса о катетерной абляции идиопатических эктопических желудочковых аритмий. Часть 1. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013; 4: 94-101. [Kurilin M.Y., Mamchur S.E. Current status of catheter ablation for idiopathic ventricular ectopic arrhythmias. Part 1. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2013;(4):94-101. (In Russ.)] DOI:10.17802/2306-1278-2013-4-94-101]
9. Бокерия О.Л., Кислицина О.Н. Сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть. Анналы аритмологии, 2013; 10(3): 144-154. [Bokerija O.L, Kislicina O.N. Serdechnaja nedostatochnost' i vnezapnaja serdechnaja smert'. Annaly aritmologii. 2013; 10 (3): 144-154 (In Russ)]
10. Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность: руководство для врачей. 5-е изд. М.: Практическая медицина; 2008. 414 с. [Gurevich M.A. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost': rukovodstvo dlja vrachej. 5-e izd. Moscow.: Prakticheskaja medicina; 2008. 414 p. (In Russ)]
11. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса. Consilium Medicum. 2002; 4(3):5-7. [Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju., Ageev F.T. Jepidemiologicheskie issledovanija serdechnoj nedostatochnosti: sostojanie voprosa. Consilium Medicum. 2002; 4(3):5-7. (In Russ)]
12. Озова Е.М., Киякбаев Г.К., Кобалава Ж.Д. Воспаление и хроническая сердечная недостаточность. Роль статинов. Кардиология. 2007; 1: 54-64. [Ozova E.M., Kijakbaev G.K., Kobalava Zh.D. Vospalenie i hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost'. Rol' statinov. Kardiologija. 2007; 1: 54-64. (In Russ)]
13. Тепляков А.Т., Гарганеева А.А., Гаврилова Н.В. Антиишемическая эффективность и влияние на гемодинамику карведилола у больных с постинфарктной дисфункцией миокарда, ассоциированной с умеренной сердечной недостаточностью. Бюллетень СО РАМН. 2004; 4(114): 121-125 [Teplyakov A.T., Garganeeva A.A., Gavrilova N.V. Antischemic effects of carvedilol and its influence on hemodynamics in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction associated with moderate heart failure. Bjulleten' SO RAMN. 2004; 4(114): 121-125. (In Russ)].
14. Shah A.M., Mann D.L. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. Lancet. 2011 Aug 20;378(9792):704-12. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60894-5.
15. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Böhm M., Dickstein K. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012 Jul;33(14):1787-847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
16. Березикова Е.Н., Пустоветова М.Г., Шилов С.Н., Ефремов А.В., Сафронов И.Д., Самсонова Е.Н., Тепляков А.Т., Торим Ю.Ю. Цитокиновый профиль при хронической сердечной недостаточности. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012; 3: 57-60. [Berezikova E.N., Pustovetova M.G., Shilov S.N., Efremov A.V., Safronov I.D., Samsonova E.N.,

Tepljakov A.T., Torim Ju.Ju. Cytokine profile in chronic heart failure. *Patologija krovoobrashhenija i kardiohirurgija*. 2012; 3: 57-60. (In Russ)]

17. Venkataraman K., Wee H.L., Leow M.K., Tai E.S., Lee J., Lim S.C., Tavintharan S., Wong T.Y., Ma S., Heng D., Thumboo J. Associations between complications and health-related quality of life in individuals with diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Jun;78(6):865-73. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04480.x.

18. Kempf T., von Haehling S., Peter T., Allhoff T., Cicoira M., Doehner W. et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(11):1054-60. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.091

19. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Вечерский Ю.Ю., Рязанцев Н.В., Хлапов А.П. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2007; 4: 71-79. [Kaljuzhin V.V., Tepljakov A.T., Vecherskij Ju.Ju., Rjazancev N.V., Hlapov A.P. Pathogenesis of chronic heart failure: change of dominating paradigm. *Bulletin of Siberian Medicine* 2007; 4: 71-79 (In Russ)]

20. Визир В.А., Березин А.Е. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2000; 4: 77-80. [Vizir V.A., Berezin A.E. Immunovospalitel'naja aktivacija kak konceptual'naja model' formirovanija i progressirovanija serdechnoj nedostatochnosti. *Terapevticheskij arhiv*. 2000; 4: 77-80 (In Russ)].

21. Doehner W., Bunck A.C., Rauchhaus M., von Haehling S., Brunkhorst F.M., Cicoira M. Secretory sphingomyelinase is upregulated in chronic heart failure: a second messenger system of immune activation relates to body composition, muscular functional capacity, and peripheral blood flow. *Eur Heart J*. 2007; 28: 821-828 DOI: 10.1093/eurheartj/ehl541

22. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? *Сердечная недостаточность*. 2000. 4: 135-138 [Belenkov Ju.N., Ageev F.T., Mareev V.Ju. Nejrogormony i citokiny pri serdechnoj nedostatochnosti: novaja teorija starogo zabolevanija? *Serdechnaja nedostatochnost'*. 2000. 4: 135-138 (In Russ)]

23. Fortuno M.A., González A., Ravassa S., López B., Díez J. Clinical implications of apoptosis in hypertensive heart disease. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2003; 284: 1495-1506 DOI: 10.1152/ajpheart.00025.2003

24. Eltyeb A., Graham S. Apoptosis in chronic heart failure. *Cardiology*. 2007; 114 (3): 375 – 379. doi:10.1016/j.ijcard.2005.11.073.

25. Berezin A.E. Prognostication in different heart failure phenotypes: the role of circulating biomarkers. *Journal of Circulating Biomarkers*. 2016; 5: 01. Doi: 10.5772/62797.

26. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S 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.

27. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E., Drazner M.H. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):1495–539. DOI:10.1016/j.jacc.2013.05.020

28. Sabatine M.S., Morrow D.A., Higgins L.J., MacGillivray C., Guo W., Bode C. et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2008; 117: 1936–1944. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728022

29. 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: ST2 Versus Galectin-3. *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 63, No. 2, 2014: 158-166 DOI: 10.1016/j.

jacc.2013.07.087

30. Ciccone M.M., Cortese F., Gesualdo M., Riccardi R., Di Nunzio D., Moncelli M., Iacoviello M., Scicchitano P. A novel cardiac biomarker: ST2: a review. *Molecules*. 2013; 18(12):15314-28. doi: 10.3390/molecules181215314

31. Тепляков А.Т., Рыбальченко Е.В., Сулова Т.Е., Мамчур С.Е. Роль цитокинов в улучшении стратификации риска коронарного рестеноза после эндоваскулярного стентирования у больных ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2008; 80 (9): 45-51 [Tepljakov A.T., Rybal'chenko E.V., Suslova T.E., Mamchur S.E. Rol' citokinov v uluchshenii stratifikacii riska koronarnogo restenoza posle jendovaskuljarnogo stentirovanija u bol'nyh ishemicheskoj bolezni'ju serdca. *Terapevticheskij arhiv*. 2008; 80 (9): 45-51 (In Russ)]

32. Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Кошкина Д.Е., Осмоловская Ю.Ф., Кузнецова Т.В., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Растворимый рецептор подавления туморогенности 2-го типа против копейтина: прямое сравнение значения определения новых биомаркеров для прогноза у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2017; 9: 20-33 [Skvorcov A.A., Protasov V.N., Narusov O.Ju., Koshkina D.E., Osmolovskaja Ju.F., Kuznecova T.V., Masenko V.P., Tereshhenko S.N. Rastvorimyj receptor podavlenija tumorogennosti 2-go tipa protiv kopeptina: prjamoje sravnenie znachenija opredelenija novyh biomarkerov dlja prognoza u bol'nyh s dekompensovannoj serdechnoj nedostatochnost'ju. *Kardiologija*. 2017; 9: 20-33. (In Russ)]

33. Boisot S., Beede J., Isakson S., Chiu A., Clopton P., Januzzi J., Maisel A.S., Fitzgerald R.L. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure. *J Card Fail*. 2008;14(9):732-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.06.415.

34. De Boer R.A., Voors A.A., Muntendam P, van Gilst W.H., van Veldhuisen D.J. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail*. 2009; 11(9):811-7. doi: 10.1093/eurjhf/hfp097.

35. Ginnesi D. Multimarker approach for heart failure management: Perspectives and limitations. *Pharmacol Res*. 2011; 64(1):11-24. doi: 10.1016/j.phrs.2011.03.006.

36. White H.D., Norris R.M., Brown M.A. Brandt P.W., Whitlock R.M., Wild C.J. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation*. 1987; 76(1):44-51.

37. Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки. *Медицинские новости*. 2008; 11:7-13 [Nechesova T.A., Korobko I.Ju., Kuznecova N.I. Remodelirovanie levogo zheludochka: patogenez i metody ocenki. *Medicinskie novosti*. 2008; 11: 7-13 (In Russ)]

38. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R., Hayes D.L., Manson J.E., Plutzky J., Popma J.J., Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006; 114: 2850–2870 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655688.

39. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум. *Журнал сердечная недостаточность*. 2002; 1: 7–11 [Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju. Serdechno-sosudistyj continuum. *Zhurnal serdechnaja nedostatochnost'*. 2002; 1: 7–11 (In Russ)].

40. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца. *Журнал сердечная недостаточность*. 2002; 4: 190–195 [Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Diastolicheskaja disfunkcija kak pojavlenie remodelirovanija serdca. *Zhurnal serdechnaja nedostatochnost'*. 2002; 4: 190–195 (In Russ)].

41. Burchfield J.S., Xie M., Hill J.A. Pathological Ventricular Remodeling. Mechanisms: Part 1 of 2. *Circulation*. 2013;128(4):388-400. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001878.

42. Vondráková D., Málek F., Ošťádal P., Kruger A., Neuzil P. New

biomarkers and heart failure. *Cor et Vasa*, 2013, Vol. 55(4): e345-e354 doi.org/10.1016/j.crvasa.2013.04.003.

43. Постнов А.Ю., Постнов И.Ю., Волков В.Н., Батунова К.А. Содержание предсердного натрийуретического фактора в плазме крови больных с недостаточностью кровообращения. *Кардиология*. 1987; 9:109-110. [Postnov A.Ju., Postnov I.Ju., Volkov V.N., Baturova K.A. Soderzhanie predserdnogo natrijureticheskogo faktora v plazme krvi bol'nyh s nedostatochnost'ju krovoobrashhenija. *Kardiologija*. 1987; 9:109-110. (In Russ)].

44. Burnett J., Kao P., Hu D., Hesser D.W., Heublein D., Granger J.P., Opgenorth T.J., Reeder G.S. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science*. 1986; 231:1145-1147.

45. Lerman A., Gibbons R., Rodeheffer R., Bailey K.R., McKinley L.J., Heublein D.M., Burnett J.C. Circulatory N-terminal ANP as a marker for symptomless LV dysfunction. *Lancet*. 1993; 341: 1105-1109. DOI: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)93125-K](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)93125-K)

46. Motwani J., McAlpine H., Kennedy N., Struthers A. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet*. 1993; 341:1109-1113. DOI: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)93126-L](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)93126-L)

47. McDonagh T., Robb S., Murdoch D., Morton J.J., Ford I., Morrison C.E. et al. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet*. 1998;351:9-13.

48. De Bold A.J., Boerenstein H.B., Veress A.T., Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial extracts in rats. *Life Sci*. 1981 Jan 5; 28 (1): 89-94.

49. Cheng S., Fox C.S., Larson M.G., Sonnenberg H. Relation of visceral adiposity to circulating natriuretic peptides in ambulatory individuals. *Am J Cardiol*. 2011; 108:979-984. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.05.033

50. Тепляков А.Т., Пушникова Е.Ю., Андриянова А.В., Калужин В.В., Сулова Т.Е., Никонова Е.Н., Карпов Р.С. Миокардиальная и артериальная жесткость – важная детерминанта экспрессии N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при развитии сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология*. 2016; (4): с. 42-48. doi.org/10.18565/cardio.2016.4.42-48 [Tepljakov A.T., Pushnikova E.Ju., Andriyanova A.V., Kaljuzhin V.V., Suslova T.E., Nikonova E.N., Karpov R.S. Miokardial'naja i arterial'naja zhestkost' – vazhnaja determinanta jekspressii N-koncevogo predshestvennika mozgovogo natrijureticheskogo peptida pri razvitii serdechnoj nedostatochnosti u pacientov, perenessih infarkt miokarda. *Kardiologija*. 2016; (4): 42-48. doi.org/10.18565/cardio.2016.4.42-48. (In Russ)].

51. Sabatine M.S., Morrow D.A., Higgins L.J., MacGillivray C., Guo W., Bode C., et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2008; 117: 1936-1944. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728022

52. Shimp M., Morrow D.A., Weinberg E.O., Sabatine M.S., Murphy S.A., Antman E.M., Lee R.T. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004. 109: 2186-2190. DOI: 10.1161/01.CIR.0000127958.21003.5A

53. Rehman S.U., Mueller T., Januzzi J.L. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008; 52 (18): 1458-65. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.042

54. Sanada S., Hakuno D., Higgins L.J., Schreiter E.R., McKenzie A.N., Lee R.T. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 2007;117:1538-1549

55. J.L. Januzzi Jr. ST2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6(4):493-500 DOI: 10.1007/s12265-013-9459-y.

56. Weinberg E.O., Shimp M., De Keulenaer G.W., MacGillivray C., Tominaga S., Solomon S.D. et al. Expression and regulation of ST2, an

interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002; 106 (23): 2961-2966

57. Chackerian A.A., Oldham E.R., Murphy E.E., Schmitz J., Pflanz S., Kastelein R.A.. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex. *J Immunol*. 2007; 179(4):2551-5.

58. Gruson D., Lepoutre T., Ahn S.A., Rousseau M.F. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2014;172(1):e250-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.101

59. Shah R.V., Januzzi J.L. ST2: a novel remodeling biomarker in acute and chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010;7 (1): 9-14. doi:10.1007/s11897-010-0005-9

60. 32. Lupón J., Gaggin H.K., de Antonio M., Domingo M., Galán A., Zamora E., Vila J., Peñafiel J., Urrutia A., Ferrer E., Vallejo N., Januzzi J.L., Bayes-Genis A. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score. *Int J Cardiol*. 2015;184:337-43. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.02.019.

61. Dike B. Ojji, Lionel H. Opie, Sandrine Lecour, Lydia Lacerda, Oluwoji Adeyemi, Karen Sliwa. Relationship Between Left Ventricular Geometry and Soluble ST2 in a Cohort of Hypertensive Patients. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2013; 15 (12): 899-904 DOI: 10.1111/jch.12205

62. Дылева Ю.А., Груздева О.В., Акбашева О.Е., Учасова Е.Г., Федорова Н.В., Чернобай А.Г., Каретникова В.Н., Косарева С.Н., Кашталап В.В., Федорова Т.С., Барбараш О.Л. Значение стимулирующего фактора роста ST2 и NT-proBNP в оценке постинфарктного ремоделирования сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2015; 12: 63-71 [Dyleva Ju.A., Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Uchasova E.G., Fedorova N.V., Chernobaj A.G., Karetnikova V.N., Kosareva S.N., Kashtalap V.V., Fedorova T.S., Barbarash O.L. Znachenie stimulirujushhego faktora rosta ST2 i NT-proBNP v ocenke postinfarktngo remodelirovanija serdca. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2015; 12: 63-71 (In Russ)]

63. Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Косарева С.Н., Барбараш О.Л. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (1): 88-93 [Karetnikova V.N., Kashtalap V.V., Kosareva S.N., Barbarash O.L. Fibroz miokarda: sovremennye aspekty problemy. *Terapevticheskij arhiv*. 2017; 89 (1): 88-93. (In Russ)].

64. Manzano-Fernández S., Mueller T., Pascual-Figal D., Truong Q.A., Januzzi J.L. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2011;107(2):259-67. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.09.011.

65. Ky B., French B., Levy W.C., Sweitzer N.K., Fang J.C., Wu A.H., Goldberg L.R., Jessup M., Cappola T.P. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012;5(2):183-90. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.965020.

66. Dieplinger B., Januzzi J.L., Steinmair M., Gabriel C., Poelz W., Haltmayer M., Mueller T. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma--the Presage ST2 assay. *Clin Chim Acta*. 2009; 409(1-2):33-40. doi: 10.1016/j.cca.2009.08.010.

67. 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. *J Card Fail*. 2013;19(12):821-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.11.003.

68. Rehman S.U., Mueller T., Januzzi J.L. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008; 52 (18): 1458-65. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.042

69. Wojtczak-Soska K., Pietrucha T., Sakowicz A., Lelonek M. Soluble ST2 protein in chronic heart failure is independent of traditional factors. *Archives of Medical Science: AMS*. 2013; 9(1), 21-26. <http://doi.org/10.5114/aoms.2013.33344>

70. Dieplinger B., Egger M., Haltmayer M., Kleber M.E., Scharnagl H.,

Silbernagel G. et al. Increased soluble ST2 predicts long-term mortality in patients with stable coronary artery disease: results from the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *Clin Chem.* 2014;60(3):530–40. DOI:10.1373/clinchem.2013.209858

71. Oshikawa K., Kuroiwa K., Tago K., Iwahana H., Yanagisawa K., Ohno S., Tominaga S.I., Sugiyama Y. Elevated soluble ST2 protein levels in sera of patients with asthma with an acute exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(2):277–81.

72. Kuroiwa K., Arai T., Okazaki H., Minota S., Tominaga S. Identification of human ST2 protein in the sera of patients with autoimmune diseases. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;284(5):1104–8.

73. Bayes-Genis A., Pascual-Figal D., Januzzi J.L., Maisel A., Casas T., Valdés Chávarri M., Ordóñez-Llanos J. Soluble ST2 monitoring provides additional risk stratification for outpatients with decompensated heart

failure. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63(10): 1171–1178.

74. Gaggin H. K., Motiwala S., Bhardwaj A., Parks K. A., Januzzi. Soluble Concentrations of the Interleukin Receptor Family Member ST2 and b-Blocker Therapy in Chronic Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(6):1206–13. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000457.

75. Gaggin H. K., 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 Fail.* 2014; 2(1):65–72. doi: 10.1016/j.jchf.2013.10.005.

76. Weir R.A., Miller A.M., Murphy G.E., Clements S., Steedman T., Connell J.M. et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):243–50. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.047.

Для цитирования: К.В. Копьева, Е.В. Гракова, А.Т. Тепляков. Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-проBNP 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

To cite: K.V. Kopyeva, E.V. Grakova, A.T. Teplyakov. 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. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101
