

<https://doi.org/10.36396/MS.2020.16.4.012>

Клинические случаи успешного лечения пациентов с ХСН под контролем концентрации растворимого ST2-рецептора

М.Д. МУКСИНОВА, О.Ю. НАРУСОВ, А.В. СЫЧЕВ, Т.В. ШАРФ, С.Н. ТЕРЕШЕНКО, А.А. СКВОРЦОВ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 3-я Черепковская улица, 15а, 121552, Москва, Россия

Резюме

В статье приведены два клинических примера лечения пациентов после перенесенной острой декомпенсации сердечной недостаточности с использованием мониторинга концентрации нового биомаркера сердечной недостаточности (CH) — растворимого sST2-рецептора. Обсуждены преимущества этого биомаркера перед натрийуретическими пептидами, которые позволили достичь успеха в лечении пациентов с СН высокого риска.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, биомаркеры, натрийуретические пептиды, растворимый sST2-рецептор, терапия.

Clinical cases of successful treatment CHF patients under the control of the soluble ST2-receptor concentrations

M.D. MUKSINOVA, O.YU. NARUSOV, A.V. SYCHEV, T.V. SHARF, S.N. TERESCHENKO, A.A. SKVORTSOV

Federal State Budget Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3rd Cherepkovskaya street, 15a, 121552, Moscow, Russia

Summary

In article presents 2 clinical cases of patient's treatment after acute decompensated heart failure using concentration monitoring of a new biomarker of heart failure — soluble ST2-receptor. The advantages of this biomarker over natriuretic peptides, which allowed to achieve success in the treatment of patients with high risk HF, were discussed.

Keywords: chronic heart failure, biomarkers, natriuretic peptides, soluble ST2-receptor, treatment.

Сведения об авторах:

Мукинова Марина Дамировна — аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: marisha-92@hotmail.com; ORCID: 0000-0001-6516-5322.

Нарусов Олег Юрьевич (автор, ответственный за переписку) — к. м. н, ст. научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: dmnarusov@yandex.ru; +7 (916) 121-47-85; ORCID: 0000-0003-2960-0950.

Сычев Алексей Викторович — врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: dr.sychov@mail.ru.

Шарф Татьяна Васильевна — научный сотрудник лаборатории иммунохимии НИИ ЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-1993-9264.

Терешенко Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: stereschenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9234-6129.

Скворцов Андрей Александрович — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л. Мясникова, ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: skvortsov00@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2712-927X.

Введение

Несмотря на усилия врачей, направленные на улучшение выживаемости, смертность больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) остается высокой. В течение 5 лет после постановки диагноза погибают около 50% пациентов [1, 2], а годичная смертность после острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) достигает 23,2% [3]. По данным крупного исследования CHARM [4], наибольший риск смерти отмечается в ранний период после госпитализации по поводу ОДСН и увеличивается пропорционально частоте повторных госпитализаций. Таким образом, важнейшим условием улучшения прогноза пациентов с ХСН является грамотное их ведение не только, а возможно, и не столько на стационарном, но и на амбулаторном этапе. Идеальным представляется наблюдение за такими пациентами в специальных центрах по лечению ХСН. Однако такая возможность есть далеко не везде. Как правило, именно врачи поликлиник, преимущественно терапевты, должны титровать дозы препаратов для лечения ХСН до целевых значений и вовремя корректировать лечение. В исследовании QUALIFY было показано, что назначение основных групп препаратов при сердечной недостаточности (СН), таких как ингибиторы АПФ (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), а также ивабрадина, в дозе не менее 50% от рекомендуемой и высокая приверженность пациентов к терапии ассоциируются с улучшением прогноза в течение 6-месячного периода наблюдения [5]. К сожалению, на практике титрацию доз препаратов, назначенных в стационаре, не только не проводят, но и отменяют их без наличия противопоказаний [6–8]. По данным российской части того же исследования QUALIFY, доля пациентов, получавших целевую дозу лекарственного средства и дозу $\geq 50\%$ от целевой, составила соответственно 21,5 и 62,3% для иАПФ, 15 и 50,8% для БАБ, 20,3 и 39,8% для БРА, 23,4 и 78,7% для ивабрадина [9]. На амбулаторном этапе врач подбирает лечение, основываясь на собственном опыте, суждениях, порой исключая индивидуальные особенности пациента и зачастую проявляя излишнюю осторожность в назначении препаратов. В этой связи крайне актуальным является появление в арсенале врача простого в использовании инструмента, позволяющего правильно взвесить риски декомпенсации ХСН и летального исхода у пациента и оценить эффективность его терапии. Все это позволит своевременно провести необходимые лечебные мероприятия и не допустить развития худшего сценария событий у конкретного больного.

Одним из перспективных подходов к лечению, способных улучшить прогноз больных ХСН, является биомаркер-управляемая терапия. К сожалению, результаты исследований, в которых изучалась эффективность использования натрийуретических пептидов (НУП) в качестве таких биомаркеров, были противоречивы и не всегда успешны [10–13]. Один из последних метаанализов М. Pufulete с соавт. с включением основных исследований в этой области продемонстрировал, что НУП-управляемая терапия не приводит к снижению смертности, но уменьшает риск госпитализации по поводу декомпенсации СН [14]. Среди причин неудач можно выделить несколько основных: включение в исследования пациентов недостаточно высокого риска, нечеткий алгоритм действий или его нарушение при повышении концентрации биомаркера, неоптимальное целевое значение НУП и, наконец, недостатки, прису-

щие самим НУП: высокая биологическая вариация, зависимость от функции почек, возраста, индекса массы тела, пола и наличия фибрилляции предсердий. Возможно, более перспективным в этом отношении окажется растворимый ST2-рецептор (sST2) — относительно новый биомаркер, который активно изучается в последнее время. Повышение его концентрации ассоциировано не только с гемодинамическими нарушениями, но и с воспалением, фиброзом миокарда, гипертрофией кардиомиоцитов и неблагоприятным ремоделированием сердца [15]. В ряде исследований sST2 показал себя как мощный прогностический предиктор госпитализации и смертности при сердечной недостаточности [16–17]. Кроме того, sST2 обладает рядом преимуществ перед НУП: у sST2 значительно ниже интра- и межиндивидуальная вариация [18] и практически отсутствует зависимость от функции почек [19], что дает преимущество при мониторингировании течения СН.

В исследовании, проведенном в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, также было продемонстрировано высокое прогностическое значение sST2 у пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ), госпитализированных в связи с ОДСН: более высокий риск наступления комбинированной конечной точки (ККТ), которая включала смертность больных по сердечно-сосудистой (СС) причине, первую повторную госпитализацию по причине декомпенсации СН, декомпенсацию СН с необходимостью введения внутривенных диуретиков и смерть больных по СС-причине с успешной реанимацией, имели пациенты с уровнем sST2 $> 37,8$ нг/мл, определенном при выписке из стационара [OR = 6,755 (при 95% ДИ от 3,026 до 15,082, $p < 0,0001$)] [20]. Также высокий риск развития ККТ имели пациенты с недостаточной степенью снижения концентрации sST2 при дальнейшем 6-месячном периоде наблюдения и лечения — менее чем на 24,9% от значений при выписке — и/или выше установленного нами отрезного уровня, равного 30 нг/мл (OR = 5,3; 95% ДИ: 1,27–21,97; $p = 0,025$) [21].

Данные литературы и результаты собственной работы позволили нам начать изучение эффективности sST2-управляемой терапии у больных ХСН высокого риска. При планировании исследования мы постарались учесть недостатки работ, в которых с этой целью использовались НУП. В исследование включаются больные ХСНнФВ, госпитализированные в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ в связи с ОДСН, и имеющие при выписке концентрацию sST2 $> 37,8$ нг/мл, то есть пациенты высокого и очень высокого риска. В течение 6 месяцев наблюдения после выписки из клиники пациенты совершают ежемесячные визиты для коррекции терапии. В группе мониторингирования sST2 при назначении лечения дополнительно учитывается динамика его концентрации (значимым считается изменение более чем на 10%), а целью является ее снижение до 30 нг/мл и ниже или более чем на 25% от исходного уровня при выписке. Все пациенты подписывают информированное согласие на участие в исследовании. В настоящее время продолжается включение больных в исследование, и мы хотели бы на примере двух клинических случаев продемонстрировать успешное амбулаторное ведение пациентов высокого риска после перенесенной ОДСН под контролем мониторингирования значений современного биомаркера СН — sST2.

Клинический случай №1

Пациент Т. 40 лет, 22.01.2018 года перенес распространенный инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST, был госпитали-

зирован в областную больницу по месту жительства. Ранее считал себя абсолютно здоровым, не обследовался, семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) не был отягощен. Пациенту с большим запозданием была выполнена ангиопластика со стентированием инфаркт-связанной передней нисходящей артерии, остальные артерии не имели гемодинамически значимых стенозов. Тогда же впервые был зарегистрирован эпизод фибрилляции предсердий. Спустя некоторое время после выписки пациент отмечает появление одышки при нагрузке с постепенным ее прогрессированием. В начале февраля 2018 года больной был госпитализирован в областную больницу по месту жительства с декомпенсацией сердечной недостаточности. При обследовании выявлен окклюзивный тромбоз одной из парных большеберцовой вены и малоберцовой вены справа, неокклюзивный тромбоз подколенной вены справа с флотацией, в связи с чем была проведена имплантация кава-фильтра. По поводу ОДСН проводилась активная диуретическая терапия, не имевшая стойкого эффекта.

13.03.2018 года пациент Т. был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» с выраженными явлениями декомпенсации СН по обоим кругам кровообращения. При осмотре у больного были выявлены жесткое дыхание, мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких, отеки голеней до нижней трети, гепатомегалия. Артериальное давление (АД) при поступлении — 114/76 мм рт. ст., ритм сердца правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 75 уд./мин.

Данные эхокардиографии (ЭхоКГ) при поступлении: объем левого предсердия (ЛП) — 105 мл, конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ — 231 мл, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ — 170 мл, фракция выброса (ФВ) ЛЖ — 25%. Были выявлены обширные зоны нарушения локальной сократимости ЛЖ: дискинез верхушечных сегментов всех стенок, акинез средних сегментов передней, перегородочной, передне-перегородочной стенок ЛЖ. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) — 50 мм рт. ст. Обращала на себя внимание выраженная клапанная регургитация: митрального 3 ст., vena contracta 0,7 см, трикуспидального 3 ст. vena contracta 0,7 см.

При поступлении было выявлено значительное повышение концентрации биомаркеров: NT-proBNP до 5019 пг/мл, sST2 до 134,22 нг/мл. В стационаре проводилось комплексное лечение согласно российским и европейским рекомендациям по лечению сердечной недостаточности, включая активную диуретическую терапию.

Терапия при выписке из стационара: бисопролол 5 мг/сут., периндоприл 5 мг/сут., аторвастатин 40 мг, спиронолактон 50 мг, фуросемид 80 мг, ацетилсалициловая к-та 75 мг, клопидогрел 75 мг (до 22.01.2019 года), варфарин 1,25 таб. (3,125 мг), пантопразол 20 мг.

За время госпитализации было достигнуто состояние субкомпенсации: ликвидирован отечный синдром, значительно уменьшилась одышка, отмечалось увеличение ФВ ЛЖ до 30%, что сопровождалось снижением уровня биомаркеров СН — при выписке концентрация N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) составила 4552 пг/мл, а sST2 — 90,672 нг/мл.

Тем не менее пациент продолжал относиться к категории высокого риска, и ему было предложено участие в исследовании эффективности sST2-управляемой терапии ХСН. На основании проведенной рандомизации больной был распределен в группу терапии под контролем значений sST2, предполагавшей опреде-

ление тактики лечения пациента после выписки из стационара, ориентированной на изменение концентрации этого биомаркера и достижение его целевых значений (обозначенных нами выше) через 6 месяцев наблюдения. Концентрация NT-proBNP в этой группе лечения также определялась ежемесячно, однако была «за-слеплена» и врачу, ответственному за ведение пациента, не сообщалась. Изменение значений этих биомаркеров за время госпитализации и 6 месяцев наблюдения представлено на **рис. 1 и 2**.

По данным теста 6-минутной ходьбы (6МТХ), проведенного при выписке из клиники, пройденная дистанция составила 300 м, что соответствует 3-му функциональному классу (ФК) СН, согласно существующим классификациям. Оценка качества жизни (КЖ), проводившаяся с использованием опросника Миннесотского университета, составила 39 баллов, а с помощью Европейского опросника оценки КЖ — 70%.

Изменения симптомов СН, артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и терапии за 6 месяцев наблюдения отражены в таб. 1. Динамика показателей ЭхоКГ, 6МТХ, ФК ХСН и КЖ отражены в табл. 2.

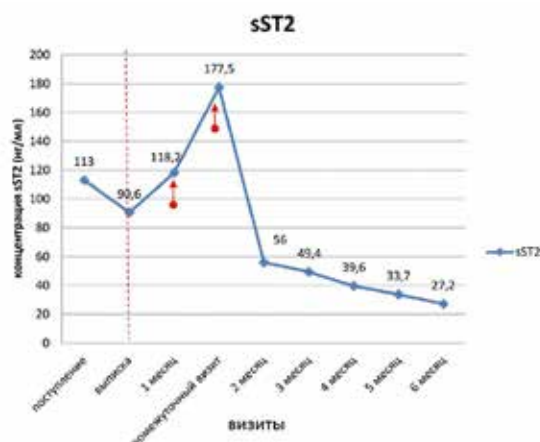


Рисунок 1. Пациент Т.: изменения концентрации sST2 за время госпитализации и 6 месяцев наблюдения

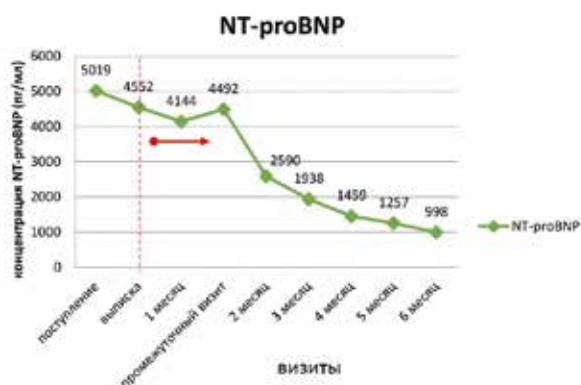


Рисунок 2. Пациент Т.: изменения концентрации NT-proBNP за время госпитализации и 6 месяцев наблюдения

Примечание (к рисункам 1, 2). Стрелками указаны различия в динамике двух биомаркеров у пациента Т. В отличие от sST2, не было зарегистрировано повышение концентрации NT-proBNP в ответ на ухудшение симптомов СН у больного на визите 1 — напротив, концентрация биомаркера снизилась на 9,0% по сравнению с выпиской. На следующем визите, несмотря на дальнейший значительный рост уровня sST2 (50,2%, суммарно по сравнению с днем выписки — 96,0%), увеличение концентрации NT-proBNP было гораздо менее значимым (8,4%)

Таблица 1. Пациент Т.: изменения симптомов сердечной недостаточности, артериального давления, числа сердечных сокращений за 6 месяцев наблюдения

Визит	выписка	1-й месяц	Промежуточный визит	2-й месяц	3-й месяц	4-й месяц	5-й месяц	6-й месяц
Симптомы СН	Уменьшилась одышка по сравнению с поступлением, регрессировали отеки	Несколько усилилась одышка	Уменьшение одышки	Положительная динамика (уменьшение одышки, увеличение толерантности к нагрузкам)	Положительная динамика	Положительная динамика	Положительная динамика	Положительная динамика
АД, мм. рт. ст.	108/86	100/75	90/60	90/60	96/64	104/60	98/60	90/60
ЧСС, уд/мин.	74	75	70	70	68	75	66	70
Терапия	ацетилсалициловая к-та 75 мг клопидогрел 75 мг (до 22.01.2019), варфарин 1,25 таб. (3,125 мг) бисопролол 5 мг/сут. периндоприл 5 мг/сут. аторвастатин 40 мг спиронолактон 50 мг фуросемид 80 мг пантопразол 20 мг	↑ диуретическая терапия: фуросемид 120 мг/сут., спиронолактон 75 мг	периндоприл → В + С 50 мг 2 р./д.	↓ диуретическая терапия: торасемид 10 мг 2 р./д. ↓ спиронолактон 50 мг ↑ В + С 100 мг 2 р/д	↑ В + С 150 мг 2 р./д.	↑ бисопролол до 6,25 мг	↑ В + С 200 мг 2 р./д.	Прежняя терапия

Примечание. СН — сердечная недостаточность, АД — артериальное давление. ЧСС — число сердечных сокращений, В + С — валсартан + сакубитрил

На первом визите (рис. 1) через 1 месяц после выписки отмечалось увеличение концентрации sST2 на 30% (до 118,2 нг/мл), что клинически сопровождалось незначительным усилением одышки и в соответствии с протоколом исследования потребовало усиления диуретической терапии (фуросемид 80 мг утром и 40 мг вечером, спиронолактон 75 мг). Пациенту был назначен дополнительный промежуточный визит через 2 недели для оценки его состояния. Несмотря на некоторое улучшение самочувствия, пациент отметил уменьшение одышки, было выявлено дополнительное увеличение концентрации sST2 на 50%. Такое значительное повышение уровня sST2 было расценено как крайне высокий риск развития неблагоприятных событий даже на фоне усиления диуретической терапии. В этой связи было принято решение о смене базовой терапии ХСН с целью ее интенсификации. Несмотря на имевшую место гипотонию (АД на контрольном визите до приема иАПФ составляло 90/60 мм рт. ст.), была проведена замена перин-

доприла на комбинированный препарат валсартан + сакубитрил в дозе 50 мг 2 раза в сутки. Следует отметить, что в отличие от sST2 при «расслеплении» значений концентрации NT-proBNP после завершения периода наблюдения мы не обнаружили ожидаемого увеличения уровня этого биомаркера в ответ на прогрессирование СН на первом визите. Несмотря на дальнейший значительный рост значений sST2, изменения концентрации NT-proBNP были минимальными — фактически оставались в пределах его биологической вариабельности и составили менее 10% (рис. 2, данные были заслеплены для исследователя).

Пациент в соответствии с требованиями протокола был приглашен на плановый визит через 2 недели, на котором на фоне скорректированной терапии было зафиксировано значимое снижение концентрации sST2 со 177 нг/мл до 56 нг/мл. Гипотония не прогрессировала, что позволило увеличить дозу валсартана + сакубитрила до 100 мг 2 раза в день. На последующих плановых визитах были отмечены улучшение клиниче-

Таблица 2. Пациент Т.: изменения показателей эхокардиограммы, теста 6-минутной ходьбы, функционального класса хронической сердечной недостаточности и качества жизни за 6 месяцев наблюдения

Визит	Выписка	6-й месяц
ФК ХСН	III	I
КДО ЛЖ, мл	242	284
КСО ЛЖ, мл	169	174
ФВ ЛЖ, %	30	39
СДЛА, мм рт. ст.	50	48
Митральная регургитация, степень	3	3
Трикуспидальная регургитация, степень	3	2
6МТХ, м	300	535
КЖ: Миннесотский опросник, баллы	39	14
Европейский опросник, %	70	95

Примечание. ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, 6МТХ – тест 6-минутной ходьбы

ского состояния пациента, повышение уровня АД, что сделало возможным уменьшить дозы диуретиков, а в дальнейшем довести дозу валсартана + сакубитрила до максимальной целевой (400 мг/сутки) и бисопролола до 6,25 мг/сутки (табл. 1).

Постепенное усиление терапии ХСН, проводимое практически на каждом визите больного в клинику, сопровождалось не только улучшением клинического состояния пациента, уменьшением выраженности симптомов СН, но и неуклонным снижением концентрации sST2, что обеспечило достижение целевого значения биомаркера – менее 30 нг/мл к 6 месяцу наблюдения (рис. 1). При контрольном обследовании пациента было выявлено значимое повышение толерантности к физическим нагрузкам (дистанция, проходимая за 6 минут, увеличилась на 235 м), увеличение ФВ ЛЖ и улучшение КЖ (табл. 2). Тем не менее у больного сохраняется тяжелая степень митральной регургитации, что является причиной прогрессирующего увеличения объемов ЛЖ. В этой связи пациенту была предложена имплантация устройства MitralClip, от установки которой в настоящее время больной принял решение воздержаться.

Клинический случай №2

Пациент К., 55 лет. В ноябре 2018 года у больного развился затяжной ангинозный приступ, купированный самостоятельно в покое. Пациент за медицинской помощью не обращался. Через 2 недели больной начал отмечать одышку, которая быстро прогрессировала, появились отеки нижних конечностей, резко увеличился в объеме живот и в декабре 2018 года пациент госпитализируется в больницу по месту жительства, где впервые регистрируется пароксизм фибрилляции

предсердий. В стационаре проводилась активная диуретическая терапия с нестойким положительным эффектом.

28.01.2018 года пациент К. был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ с признаками декомпенсации сердечной недостаточности по обоим кругам кровообращения. При осмотре обращали внимание жесткое дыхание с влажными среднепузырчатыми хрипами в нижних отделах легких, отеки нижних конечностей до уровня колен, асцит. АД при поступлении 120/89 мм рт. ст. ритм сердца правильный, ЧСС 122 уд./мин.

Данные ЭхоКГ при поступлении: КДО ЛЖ – 187 мл, КСО ЛЖ – 140 мл, ФВ ЛЖ – 25%, СДЛА = 47 мм рт. ст. Были выявлены обширные зоны нарушения локальной сократимости сердца: акинез апикального и среднего сегментов межжелудочковой перегородки, передней стенки – плоскостная аневризма, базального, частично среднего сегмента нижней стенки. В верхушке левого желудочка определялся выстилающий тромб без признаков флотации. Отмечались признаки недостаточности клапанов: митрального 2 ст. vena contracta 0,45 см, PISA r 0,45 см, трикуспидального 2 ст. На основании клинической картины и данных ЭхоКГ ретроспективно был установлен диагноз постинфарктного кардиосклероза.

О тяжести декомпенсации СН свидетельствовали и высокие концентрации биомаркеров, определенные при поступлении: уровень NT-proBNP составил 15959 пг/мл, sST2 – 113,19 нг/мл.

В стационаре проводилось комплексное лечение согласно российским и европейским рекомендациям по лечению сердечной недостаточности. Пациент был выписан на следующей терапии: ацетилсалициловая к-та 75 мг/сут., клопидогрел 75 мг/сут. (до 22.01.2019), варфарин 5,625 мг/сут., бисопролол 2,5 мг/сут., периндоприл 2,5 мг/сут., аторвастатин 20 мг/сут., спиронолактон 50 мг/сут., фуросемид 40 мг/сут., торасемид 5 мг/сут., дигоксин 0,125 мг/сут.

На фоне проведенной терапии состояние пациента улучшилось: регрессировал отечный синдром, уменьшилась одышка, ФВ ЛЖ увеличилась до 30%. Отмечалось снижение уровня биомаркеров: при выписке концентрация NT-proBNP составила NT-proBNP 13430 пг/мл, sST2 – 80,732 нг/мл.

Так же, как и предыдущий пациент, пациент К. относился к категории высокого риска, и ему было предложено участие в исследовании эффективности sST2-управляемой терапии ХСН. Согласно проведенной рандомизации, больной был распределен в группу терапии под контролем значений sST2. Изменение концентраций биомаркеров в течение госпитализации и 6 месяцев наблюдения отражены на рис. 3 и 4. Как и в первом случае, последующее ведение пациента было «заслеплено» по NT-proBNP, и лечащий врач не был информирован об изменении концентрации этого биомаркера в ходе лечения.

Динамика концентраций биомаркеров в течение госпитализации и 6 месяцев наблюдения отражена на рисунках 3 и 4.

Тест 6-минутной ходьбы не проводился в связи с наличием у пациента коксартроза с нарушениями походки и передвижением с помощью вспомогательных средств. По этой же причине невозможно было объективно оценить ФК ХСН.

КЖ при выписке было оценено с использованием опросника Миннесотского университета и составило 57 баллов и с помощью Европейского опросника оценки КЖ – 75%.

Изменения симптомов СН, АД, ЧСС и терапии за 6 месяцев наблюдения отражены в таблице 3. Динамика показателей ЭХОКГ и КЖ отражены в таблице 4.

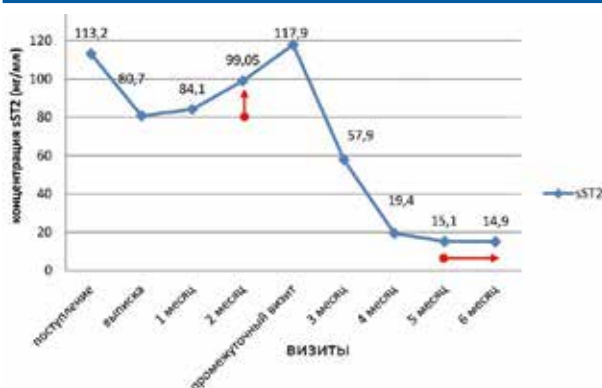


Рисунок 3. Пациент К.: изменения концентрации sST2 за время госпитализации и 6 месяцев наблюдения

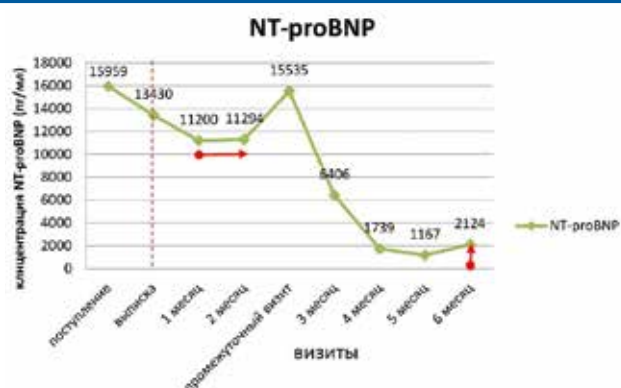


Рисунок 4. Пациент К.: изменения концентрации NT-proBNP за время госпитализации и 6 месяцев наблюдения

Примечание. Стрелками указаны различия в динамике двух биомаркеров у пациента К. Так же, как у пациента Т., у больного К. на контрольном 2-месячном визите отмечается несопоставимо более быстрая реакция sST2 по сравнению с NT-proBNP на задержку жидкости и нарастание симптомов СН.

На визите 6 месяцев показана различная реакция биомаркеров в ответ на ухудшение функции почек при стабильном клиническом состоянии — в отличие от sST2, значения которого не менялись, отмечался рост концентрации NT-proBNP на 82 % по сравнению с предыдущим визитом

Таблица 3. Пациент К.: изменения симптомов сердечной недостаточности, артериального давления, числа сердечных сокращений и терапии за 6 месяцев наблюдения

Визит	выписка	1-й месяц	2-й месяц	Промежу- точный визит	3-й месяц	4-й месяц	5-й месяц	6-й месяц
Симптомы СН		Клиника СН не нарастает	Отеки, влажные хрипы	Клиника СН не прогрессирует, сохраняются отеки	Клиника СН не прогрессирует	Положительная динамика (снижение одышки, увеличение толерантности к нагрузкам)	Положительная динамика	Положительная динамика
АД, мм рт. ст.	124/68	100/80	100/70	110/80	102/80	88/60	105/70 (при самоконтроле САД менее 90)	90/60
ЧСС, уд./мин.	70	80	90	90	105	90	80	70
Терапия	ацетилсалициловая к-та 75 мг клопидогрел 75мг (до 22.01.2019) варфарин 2,25 таб. (5,625 мг) бисопролол 2,5 мг/сут. периндоприл 2,5 мг/сут., аторвастатин 20 мг спиронолактон 50 мг фуросемид 40 мг торасемид 5 мг дигоксин 0,125 мг	иАПФ (однако по месту жительства отменен) иАПФ, ББ, дигоксин, снижена диуретическая терапия)	+ ивабрадин 5 мг 2 р/д, торасемид до 10 мг и 5 мг + дигоксин 0,125 мг	спиронолактон до 50 мг + В + С 50 мг 2 р/д	+ бисопролол 1,25 мг, ивабрадин 2,5 мг 2 р/д	торасемид 5 мг 2 р/д, ивабрадин 5 мг 2 р/д	Прежняя терапия	торасемид 2,5 мг 2 р/д

Примечание. СН — сердечная недостаточность, АД — артериальное давление, ЧСС — число сердечных сокращений, В + С — валсартан + сакубитрил

Таблица 4. Пациент К.: изменения показателей эхокардиограммы и качества жизни за 6 месяцев наблюдения

Визит	выписка	6-й месяц
КДО ЛЖ, мл	217	159
КСО ЛЖ, мл	152	88
ФВ ЛЖ, %	30	45
Митральная регургитация, степень	2	1–2
СДЛА, мм рт. ст.	45	35
КЖ:	57	59
Миннесотский опросник, баллы		
Европейский опросник, %	75	65

Примечание. КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, КЖ — качество жизни

На первом визите (рис. 3) у пациента не было зафиксировано изменения концентрации sST2 по сравнению с выпиской, клиническое состояние оставалось относительно стабильным. Цифры АД составляли 110–90/80–60 мм рт. ст. (самоконтроль). Было принято решение об усилении терапии и дальнейшей титрации доз основных средств лечения СН — больному было рекомендовано увеличить дозу периндоприла до 5 мг/сутки.

Однако помимо ежемесячных визитов в НМИЦ кардиологии пациент продолжал находиться под наблюдением участкового терапевта по месту жительства, которым было выявлено снижение АД до 100/80 мм рт. ст., и при относительно удовлетворительном самочувствии и редких эпизодах слабости и головокружения принято решение об отмене периндоприла и бисопролола, снижении дозы спиронолактона до 25 мг/сут., а также уменьшении интенсивности проводимой диуретической терапии — полной отмены фуросемида при несоизмерном параллельном увеличении дозы торасемида до 10 мг/сут. Без какого-либо обоснования также был отменен дигоксин. Об изменении терапии пациента сотрудники кардиоцентра не были поставлены в известность.

Во время проведения 2-го визита (2-й месяц наблюдения) у пациента было выявлено значительное нарастание симптомов СН: увеличение веса на 3 кг, появление отеков голеней и стоп, влажных застойных хрипов в нижних отделах легких при аускультации, снижение аппетита, что сопровождалось значимым повышением концентрации sST2 до 99,05 нг/мл (увеличение составило более 18% от предыдущего результата). В то же время значимой реакции NT-proBNP на ухудшение симптомов СН на этом визите у больного выявлено не было (рис. 4, данные были заслеплены для исследователя). Уровень АД находился в пределах 100/70 мм рт. ст., однако отмечалось появление склонности к тахикардии — ЧСС 90 уд./мин. По итогам визита была усилена диуретическая терапия: однократно введен фуросемид 40 мг, добавлен ежедневный вечерний прием торасемида (5 мг). С учетом склонности к гипотонии и нарастания симптомов СН и задержки жидкости от возвращения терапии бета-адреноблокаторами было решено временно воздержаться, стартовая доза периндо-

прила составила 1,25 мг/сутки. Учитывая наличие тахикардии, к терапии был присоединен ивабрадин 5 мг 2 раза в день, а принимая во внимание исходно низкую ФВ ЛЖ, возобновлена терапия дигоксином в дозе 0,125 мг/сутки.

Через 10 дней пациент был приглашен на промежуточный визит. Несмотря на уменьшение клиники сердечной недостаточности (отеки голеней и стоп были ликвидированы, хрипы в легких не выслушивались, вес вернулся к прежнему значению), снижения уровня биомаркеров отмечено не было, сохранялась тенденция к дальнейшему увеличению концентрации sST2 (до 117,9 нг/мл). Учитывая отсутствие гипотонии (АД — 110/80 мм рт. ст.), сохранение высоких значений sST2 при ликвидации отеочного синдрома, было принято решение сохранить прежнюю дозу диуретика, а усиление терапии СН провести за счет увеличения дозы спиронолактона до 50 мг/сутки и назначения пациенту вместо иАПФ-ингибитора рецепторов ангиотензина II и неприлизина (АРНИ) — валсартан + сакубитрил в дозе 50 мг 2 раза в день.

Через 2 недели пациент был приглашен на плановый 3-месячный визит. Отмечалась стабилизация клинического состояния больного, уменьшение одышки, полное отсутствие отеочного синдрома. Также было зафиксировано более чем двукратное снижение концентрации sST2 по сравнению с предыдущим визитом — до 57,9 нг/мл. В то же время уровень биомаркера все еще оставался выше целевого уровня, что свидетельствовало о сохранении высокого риска пациента. Учитывая наличие склонности к тахикардии (ЧСС 105 уд./мин.) при удовлетворительном самочувствии, отсутствии субъективных и объективных симптомов гипотонии (АД 102/80 мм рт. ст.), было принято решение дальнейшее усиление терапии СН провести за счет возвращения пациенту отмененных ранее участковым терапевтом бета-адреноблокаторов. Больному был назначен бисопролол в стартовой дозе 1,25 мг/сут при параллельном снижении дозы ивабрадина до 2,5 мг 2 раза в день. Также во время визита был проведен контроль функции почек пациента — уровень креатинина составил 79 мкмоль/л, калия 4,3 ммоль/л, что позволило продолжить терапию АМКР и АРНИ в прежних дозах. Во время проведения планового 4-месячного визита были выявлены дальнейшая стабилизация клинического состояния пациента, уменьшение одышки и увеличение толерантности к физическим нагрузкам. Впервые за время наблюдения было зарегистрировано снижение концентрации sST2 ниже запланированного по условиям протокола целевого уровня биомаркера (30 нг/мл) — до 19,4 нг/мл.

Учитывая стабилизацию клинических симптомов СН, отсутствие признаков задержки жидкости, доза торасемида была уменьшена до 10 мг/сут. С учетом склонности к гипотонии (амбулаторные цифры АД находились на уровне 90/60 мм рт. ст.) для коррекции величины ЧСС на этом визите было решено увеличить дозу ивабрадина до 5 мг 2 раза в день, доза бисопролола оставалась прежней.

Через неделю с пациентом был проведен контрольный телефонный контакт. Нарастания симптомов СН выявлено не было: вес больного оставался стабильным, одышка не усилилась, что позволило продолжить терапию торасемидом в ранее уменьшенной дозе.

Через 5 месяцев амбулаторного лечения и наблюдения на фоне проводимой терапии больной оставался в стабильном со-

стоянии, концентрация sST2 достигла 15,1 нг/мл. При осмотре больного во время визита до приема плановой терапии цифры АД составили 105/70 мм рт. ст., ЧСС — 80 уд./мин. Однако со слов пациента на протяжении последнего месяца в домашних условиях у больного имели место эпизоды головокружения и слабости (редко), при самоконтроле отмечалось снижение уровня систолического АД менее 90 мм рт. ст. Учитывая наличие у больного эпизодов гипотонии и достижение целевого уровня концентрации sST2, было принято решение воздержаться от дальнейшей титрации стандартной терапии ХСН (АРНИ и бета-блокаторы) и продолжить прежнее лечение.

На финальном визите через 6 месяцев наблюдения сохранялась положительная динамика в улучшении состояния пациента: одышка и отеки отсутствовали, АД стабилизировалось на уровне 90/60 мм рт. ст., эпизоды головокружения стали реже, ЧСС = 70 уд./мин. Уровень sST2 оставался ниже целевого значения и составлял 14,9 нг/л. При проведении ЭхоКГ также определялись выраженные положительные изменения, что выражалось в уменьшении объемов ЛЖ, увеличении ФВ ЛЖ до 45%, снижении цифр СДЛА (табл. 3). К сожалению, из-за прогрессирования коксоартроза невозможно было оценить динамику ФК ХСН. По этой же причине, по данным опросников, отсутствовали изменения в КЖ. В то же время, несмотря на улучшение клинико-эхокардиографических показателей, у больного на этом визите было выявлено значимое, практически двукратное увеличение концентрации NT-proBNP (рис. 4, данные были заслеплены для исследователя), что могло быть связано с повышением уровня креатинина на 30% по сравнению с 3-месячным визитом (до 102,5 мкмоль/л), концентрация калия составила 5,1 ммоль/л. Не исключено, что зарегистрированное на этом визите ухудшение функции почек было вызвано относительной гипотонией на фоне стабилизации симптомов СН и ставшей к этому времени избыточной диуретической терапии. В связи с этим и с учетом улучшения клинического состояния и сократительной функции сердца пациента, доза торасемида была уменьшена до 5 мг/сут. При проведении контрольного телефонного контакта с пациентом признаков прогрессирования СН выявлено не было, отмечалось повышение систолического АД до 95–100 мм рт. ст.

К сожалению, все последующие попытки увеличения дозы бисопролола и замены ивабрадина на бета-адреноблокатор сопровождались ростом числа эпизодов гипотонии и ухудшением самочувствия. В этой связи пациенту было рекомендовано продолжить ранее подобранную терапию в прежних дозах.

В заключении демонстрации клинического случая больного К. важно подчеркнуть тот факт, что мы испытывали определенные сложности при его ведении, обусловленные отсутствием адекватных инструментов определения его функциональной активности, качества жизни и, как следствие, эффективности проводимой терапии из-за имевшихся исходно и прогрессирующих проблем с передвижением пациента — судить об изменении толерантности к физическим нагрузкам было невозможно. В этой непростой клинической ситуации дополнительное значение приобретает оценка активности биомаркеров при динамическом наблюдении, а достижение целевых значений концентраций sST2 может свидетельствовать о достаточности проводимой терапии и являться решающим аргументом ее эффективности.

Обсуждение

В приведенных клинических примерах было наглядно и убедительно показано, что sST2 обладает свойствами, которые позволяют его рассматривать в качестве наиболее перспективного на сегодняшний день биомаркера для контроля терапии у пациентов с СН.

В этой связи важно отметить, что в недавно опубликованном исследовании TRIUMPH была продемонстрирована намного более значимая связь наступления первичной конечной точкой (смерть от всех причин и повторная госпитализация по поводу СН) с уровнем sST2 при повторных измерениях концентрации биомаркера, нежели чем с его исходными значениями (ОР 1,85 (95% ДИ: 1,02–3,33; $p=0,044$). Причем повышение концентрации sST2 при повторных измерениях происходит за несколько недель до наступления неблагоприятного события, что ранее было показано в том числе и нами [22, 23].

Анализ динамики концентраций биомаркеров у наших пациентов (рис. 1–4) не только подтвердил данное качество sST2, но и показал более ранний рост его концентрации у больных перед развитием клинических симптомов ухудшения течения СН по сравнению с NT-proBNP. Таким образом, последовательное определение концентрации sST2 при длительном амбулаторном наблюдении больных высокого риска после перенесенной ОД СН может служить не только ориентиром необходимости усиления проводимой терапии для снижения риска пациента, но и инструментом для достижения стабильности его клинического состояния.

Дополнительным важным отличием sST2 от НУП является его интегральность: значения sST2 отражают не только степень перегрузки объемом камер сердца и ЛЖ, но и «напряженность» других патогенетических механизмов развития СН, таких как фиброз, воспаление и ремоделирование [24]. Таким образом, высокая концентрация sST2 у пациента с СН, даже если произошло улучшение симптоматики и снижение НУП, означает сохранение высокого риска смерти или декомпенсации и требует проведения дополнительной коррекции терапии. Именно такая ситуация имела место у пациента Т. (клинический случай №1). Несмотря на уменьшение одышки на фоне усиления диуретической терапии и стабильный уровень NT-proBNP, у пациента было зафиксировано значительное увеличение концентрации sST2. И только усиление терапии СН и смена иАПФ на АРНИ позволили изменить течение заболевания и добиться в дальнейшем значительного клинического улучшения у этого больного.

При демонстрации клинического случая №2 нами было также показано еще одно важное преимущество sST2 перед NT-proBNP — значительно меньшая зависимость этого биомаркера от функции почек [19], что имеет принципиальное значение при лечении больных СН.

Хорошо известно, что концентрация NT-proBNP значительно повышается при снижении скорости клубочковой фильтрации [25], что и было нами продемонстрировано при рассмотрении второго клинического случая. При контрольном обследовании на 6 месяцах наблюдения у пациента даже

на фоне умеренного снижения функции почек был выявлен значимый рост концентрации NT-proBNP. В то же время у больного регистрировалась положительная динамика как клинического состояния, так и эхокардиографических показателей. В отличие от NT-proBNP, концентрация sST2 практически не изменилась, что также свидетельствовало о стабильном состоянии пациента. Отсутствие зависимости sST2 от изменения функции почек является крайне важной характеристикой этого биомаркера, так как развитие почечной дисфункции является характерным для пациентов с СН не только из-за тяжести самого заболевания, но и вследствие массивной базисной терапии, включая большие дозы диуретиков, что зачастую приводит к неверной интерпретации значений определения концентрации НУП клиницистами и может приводить к неадекватной тактике ведения таких пациентов.

Демонстрируя приведенные в данной статье два клинических примера, нам бы хотелось еще раз подчеркнуть важность интенсификации лечения пациентов ХСН, титрации доз основных лекарственных препаратов и своевременной коррекции проводимой терапии при длительном амбулаторном наблюдении больных после ОДСН. В большинстве случаев этим занимаются терапевты. К сожалению, зачастую в обычной клинической практике последующей после выписки больного из стационара титрации доз необходимых лекарственных средств не происходит, нередко необоснованно их отменяют, что наглядно иллюстрирует пример пациента К.

С нашей точки зрения, определение концентрации современных биомаркеров СН является одним из путей ре-

шения этой проблемы. Значения биомаркера, изменение его концентрации в ответ на проводимую терапию могут служить одним из важнейших аргументов при определении тактики лечения пациентов с ХСН, особенно в сложных клинических ситуациях.

В наших клинических случаях подбор терапии был затруднен в связи с имевшейся у пациентов гипотонией. В обоих случаях значительный рост концентрации sST2 и отсутствие клинического улучшения, несмотря на усиление диуретической терапии, послужило дополнительным основанием для радикального изменения и усиления базисной терапии СН — назначения АРНИ у пациентов с низким уровнем систолического АД и высоким риском развития гипотонии.

В то же время не следует противопоставлять sST2 натрийуретическим пептидам: эти биомаркеры отражают различные патофизиологические механизмы сердечной недостаточности, и их одновременное определение дает врачу дополнительный инструмент в принятии решения и персонализирует ведение конкретного больного ХСН.

Заключение

sST2 имеет ряд преимуществ перед НУП в качестве маркера СН, а sST2-управляемая терапия является многообещающим подходом к амбулаторному ведению и оптимизации терапии у пациентов после перенесенной ОДСН, что требует верификации и проведения рандомизированных клинических исследований. Одно из первых подобных клинических испытаний проводится в настоящее время в ФГБУ «НИИЦ кардиологии» Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ. Trends in Heart Failure Incidence and Survival in a Community-Based Population. *JAMA*. 2004;292(3):344. <https://doi.org/10.1001/jama.292.3.344>
2. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1397–402. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020265>
3. Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Hochadel M, Komajda M, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(3):239–48. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq002>
4. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB, Yusuf S, Swedberg K, Young JB, Michelson EL, Pfeffer MA. for Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of Nonfatal Hospitalization for Heart Failure on Subsequent Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2007;116(13):1482–1487. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696906>
5. Komajda M, Cowie M, Tavazzi L, Ponikowski P, Anker S, Filippatos G. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(11):1414–1423. <https://doi.org/10.1002/ehfj.887>
6. Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Краием Н., Бадин Ю.В., Щербинина Е.В., Иванченко Е.Ю. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). *Сердечная недостаточность*. 2016;5(98):299–305. [Polyakov DS, Fomin IV, Valikulova FYu, Vaysberg AR, Kraiem N, Badin YuV, Shechrbninina EV, Ivanchenko EYu. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-D-CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2016;5(98):299–305. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/rhfj.2016.5.2239>
7. Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, Hill CL, McCague K, Mi X, Patterson H, Spertus JA, Thomas L, Williams FB, Hernandez AF, Fonarow GC. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(4):351–366. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.070>
8. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiadu M, Heywood JT, McBride ML, Inge PJ, Mehra MR, O'Connor CM, Reynolds D, Walsh MN, Yancy CW. 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):585–596. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.934471>
9. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Петрухина А.А. Клинико-демографические характеристики российской популяции амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью на момент включения в регистр QUALIFY для оценки соблюдения клинических рекомендаций в отношении лекарственной терапии. *Кардиология*. 2017;57(2S):324–330. [Tereshchenko SN, Zhirov IV, Petrukhina AA. Clinical and demographic characteristics of an outpatient Russian population with chronic heart failure at the time of enrollment in the QUALIFY registry for evaluating consistency with clinical guidelines on drug therapy. *Kardiologiya*. 2017;57(2S):324–330. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2363>
10. Berger R, Moertl D, Peter S, Ahmadi R, Huelsmann M, Yamuti S, Wagner B, Pacher R. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide-Guided, Intensive Patient Management in Addition to Multidisciplinary Care in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(7):645–653. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.078>
11. Januzzi JL Jr, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J, Kim HN, Baggish AL, Weiner RB, Chen-Tournoux A, Marshall JE, Moore SA, Carlson WD, Lewis GD, Shin J, Sullivan D, Parks K, Wang TJ, Gregory SA, Uthamalingam S, Semigran MJ. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic

- peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(18):1881–1889. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.072>
12. Karlström P, Alehagen U, Boman K, Dahlström U on behalf of the UPSTEP-study group. Brain natriuretic peptide-guided treatment does not improve morbidity and mortality in extensively treated patients with chronic heart failure: responders to treatment have a significantly better outcome. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(10):1096–1103. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr078>
 13. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, Januzzi JL Jr, Mark DB, Pica IL, Passmore G, Whellan DJ, Yang H, Cooper LS, Leifer ES, Desvigne-Nickens P, O'Connor CM. 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;318:713–720. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.10565>
 14. Pufulete M, Maishman R, Dabner L, Higgins J, Rogers CA, Dayer M, MacLeod J, Purdy S, Hollingworth W, Schou M, Anguita-Sanchez M, Karlström P, Shochat MK, McDonagh T, Nightingale AK, Reeves B.C. B-type natriuretic peptide-guided therapy for heart failure (HF): a systematic review and meta-analysis of individual participant data (IPD) and aggregate data. *Systematic reviews*. 2018;7(112):1–21. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0776-8>
 15. Pascual-Figal D, Januzzi J. The Biology of ST2: The International ST2 Consensus Panel. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(7):3B–7B. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.034>
 16. Boissot S, Beede J, Isakson S, Chiu A, Clopton P, Januzzi J, Maisel A, Fitzgerald R. Serial Sampling of ST2 Predicts 90-Day Mortality Following Destabilized Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2008;14(9):732–738. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.06.415>
 17. Broch K, Ueland T, Nymo S, Kjekshus J, Hulthe J, Muntendam P, McMurray J, Wikstrand J, Cleland J, Aukrust P, Gullestad L. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(3):268–277. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs006>
 18. Wu A, Wians F, Jaffe A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: Implication on interpretation of test results. *Am Heart J*. 2013;165(6):995–999. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.02.029>
 19. Bayes-Genis A, Zamora E, de Antonio M, Galán A, Vila J, Urrutia A, Díez C, Coll R, Altimir S, Lupón J. Soluble ST2 Serum Concentration and Renal Function in Heart Failure. *J Card Fail*. 2013;19(11):768–775. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.09.005>
 20. Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Кошкина Д.Е., Насонова С.Н., Масенко В.П., Терешенко С.Н. Определение концентрации растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа расширяет возможности стратификации риска больных после перенесенной декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2017;57(1):48–58. [Skvortsov AA, Protasov ON, Narusov OYu, Koshkina DE, Nasonova SN, Masenko VP, Tereshchenko SN. Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 Increases Opportunities for Risk Stratification After Acute Heart Failure Decompensation. *Kardiologiya*. 2017;57(1):48–58. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.1.48-58>
 21. Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Муксинова М.Д., Протасов В.Н., Протасова Д.Е., Кузнецова Т.В., Масенко В.П., Терешенко С.Н. 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. [Skvortsov AA, Narusov OYu, Muksinova MD, Protasov VN, Protasova DE, Kuznetsova TV, Masenko VP, Tereshchenko SN. Clinical significance of serial biomarkers activity determination after acute heart failure decompensation: sST2 NT-proBNP role during long-term follow-up. *Kardiologiya*. 2018;58(12S):27–41. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2634>
 22. van Vark LC, Lesman-Leegte I, Baart SJ, Postmus D, Pinto YM, Orsel JG, Westenbrink BD, Brunner-la Rocca HP, van Miltenburg AJM, Boersma E, Hillege HL, Akkerhuis KM; TRIUMPH Investigators. Prognostic Value of Serial ST2 Measurements in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(19):2378–2388. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.026>
 23. Protasov VN, Skvortsov AA, Narusov OY, Muksinova MD, Protasova DE, Masenko VP, Tereshchenko SN. Significance of sST2 concentration last measurement in serial determination in patients risk stratification after acute heart failure decompensation. *Eur Heart J*. 2019;21(suppl_1):P1595,390–391. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.1488>
 24. Weinberg E, Shimp M, De Keulenaer G et al. Expression and Regulation of ST2, an Interleukin-1 Receptor Family Member, in Cardiomyocytes and Myocardial Infarction. *Circulation*. 2002;106(23):2961–2966. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9>
 25. Luchner A, Behrens G, Stritzke J, Markus M, Stark K, Peters A, Meisinger C, Leitzmann M, Hense H, Schunkert H, Heid I. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. *Eur Heart J*. 2013;15(8):859–867. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft048>