

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616.132.2

Л.В. Хороших✉, Ч.В. Хоцанян, О.И. Громова, Н.И. Булаева

Прогностическая значимость маркера повреждения миокарда (стимулирующего фактора роста ST2) у пациентов с острым коронарным синдромом

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

✉ Хороших Людмила Вадимовна, аспирант; orcid.org/0000-0002-7266-1399,
e-mail: ludmilakhoroshikh@gmail.com

Хоцанян Чинара Врежиковна, канд. мед. наук, кардиолог; orcid.org/0000-0002-0551-2609

Громова Ольга Игоревна, канд. мед. наук, кардиолог, науч. сотр.; orcid.org/0000-0002-5785-3421

Булаева Наида Ибадулаевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр.; orcid.org/0000-0002-5091-0518

Резюме

Ишемическая болезнь сердца является наиболее распространенным проявлением сердечно-сосудистых заболеваний и связана с высокими показателями заболеваемости и смертности. Сердечно-сосудистые биомаркеры играют важную роль в диагностике, стратификации риска и лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и, в частности, пациентов с острым коронарным синдромом и сердечной недостаточностью. В последние годы большое внимание уделяется биомаркерам как средствам получения необходимой прогностической и диагностической информации о пациенте; многие биомаркеры уже зарекомендовали себя как индикатор состояния здоровья. На сегодняшний день одним из наиболее перспективных биомаркеров является ST2. Целью настоящего обзора является обобщение современных данных для улучшения осведомленности о значимости маркера повреждения миокарда (стимулирующего фактора роста ST2) у пациентов с острым коронарным синдромом и привлечение внимания к его важности.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, биомаркеры повреждения миокарда, стимулирующий фактор роста ST2

Для цитирования: Хороших Л.В., Хоцанян Ч.В., Громова О.И., Булаева Н.И. Прогностическая значимость маркера повреждения миокарда (стимулирующего фактора роста ST2) у пациентов с острым коронарным синдромом. *Креативная кардиология*. 2021; 15 (4): 468–81. DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-4-468-481

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.09.2021

Поступила после рецензирования 26.11.2021

Принята к печати 02.12.2021

L.V. Khoroshikh✉, C.V. Khotsanyan, O.I. Gromova, N.I. Bulaeva

Prognostic value of myocardial injury marker (stimulating growth factor ST2) in patients with acute coronary syndrome

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

✉ Ludmila V. Khoroshikh, Postgraduate; orcid.org/0000-0002-7266-139, e-mail: ludmilakhoroshikh@gmail.com

Chinara V. Khotsanyan, Cand. Med. Sci., Cardiologist; orcid.org/0000-0002-0551-2609

Ol'ga I. Gromova, Cand. Med. Sci., Cardiologist, Researcher; orcid.org/0000-0002-5785-3421

Naida I. Bulaeva, Cand. Biol. Sci., Senior Researcher; orcid.org/0000-0002-5091-0518

Abstract

Coronary artery disease is the most common manifestation of cardiovascular diseases and is associated with high rates of morbidity and mortality. Cardiovascular biomarkers play an important role in the diagnosis, risk stratifi-

cation and treatment of patients with cardiovascular diseases and, in particular, patients with acute coronary syndrome and heart failure. In recent years, much attention has been paid to biomarkers as a means of obtaining the necessary prognostic and diagnostic information about a patient; many biomarkers have already established themselves as indicators of health status. Today, ST2 is one of the most promising biomarkers. The purpose of this review is to summarize current data to improve awareness of the importance of a marker of myocardial injury (stimulating growth factor ST2) in patients with acute coronary syndrome and to draw more attention to its importance.

Keywords: acute coronary syndrome, biomarkers of myocardial injury, stimulating growth factor ST2

For citation: Khoroshikh L.V., Khotsanyan C.V., Gromova O.I., Bulaeva N.I. Prognostic value of myocardial injury marker (stimulating growth factor ST2) in patients with acute coronary syndrome. *Creative Cardiology*. 2021; 15 (4): 468–81 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-4-468-481

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received September 21, 2021

Revised November 26, 2021

Accepted December 02, 2021

Введение

На протяжении не одного десятилетия сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной инвалидизации и смертности населения большинства стран и признаются мировым сообществом как проблема, достигшая масштабов пандемии [1]. Научные эпидемиологические исследования как в России, так и во всем мире постоянно демонстрируют глобальную распространенность среди населения разных возрастных групп основных ССЗ, в частности ишемическую болезнь сердца (ИБС) и острый коронарный синдром (ОКС) [2]. По данным, представленным в официальной статистике Российской Федерации, на их долю от общего числа умерших от всех причин приходится 48% смертей [3], а по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 17,9 млн человек, что составляет 31% всех случаев смертей в мире [4]. Пациенты с подозрением на ОКС являются важной группой населения в отделениях неотложной помощи во всем мире, хотя их прогноз за последнее десятилетие существенно улучшился [5]. Такой прогресс является результатом нескольких основных тенденций, включая улучшение стратификации риска, более широкое использование инвазивного лечения, внедрение новых систем оказания помощи, таких как немедленная реваскуляризация путем чрескожного коронарного

вмешательства (или фибринолиза), использование антиагрегантов и антикоагулянтов и более широкое использование таких лекарственных препаратов, как статины [6]. Кроме того, играет роль осведомленность о стратегиях первичной профилактики среди населения. В целом она стала более доступной и может снизить бремя болезней в широком масштабе. Эти изменения с течением времени оказали влияние на исход, поскольку в развитых странах снизились показатели заболеваемости острым инфарктом миокарда (ОИМ), а также связанный с этим показатель смертности [5]. Проблема прогнозирования течения и исхода ИМ остается одной из важнейших в современной кардиологии. Установленные на сегодняшний день факторы риска не в полной мере оценивают прогноз данной категории пациентов. Более полная стратификация риска может быть достигнута при использовании современных биомаркеров, отражающих различные патофизиологические процессы [7].

Общие аспекты острого коронарного синдрома

Ишемическая болезнь сердца является наиболее распространенным проявлением ССЗ и связана с высокими показателями заболеваемости и смертности. Клинические проявления ИБС включают безболезную ишемию, стабильную и нестабильную стенокардию (НС), инфаркт миокарда,

сердечную недостаточность и внезапную смерть [8]. Факторы риска, способствующие развитию ИБС, были обобщены в исследовании Framingham Heart Study, в котором содержится важная информация о первичной и вторичной профилактике ИБС. Пожилой возраст, мужской пол и отягощенный семейный анамнез ИБС были определены как немодифицируемые факторы риска. К модифицируемым факторам риска отнесены курение, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), дислипидемия, ожирение и сидячий образ жизни [9]. Острый коронарный синдром – это острое проявление ИБС [10].

Впервые термин ОКС был введен в 1985 г. В. Фустером и обозначает любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих заподозрить нестабильную стенокардию и развивающийся ИМ, который обычно делится на ОКС с подъемом сегмента ST (STEMI) или впервые появившаяся блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), и ОКС без подъема ST-сегмента (NSTEMI) [9]. Термин «ОКС» используется, когда диагностической информации еще недостаточно для окончательного суждения о наличии или отсутствии очагов некроза в миокарде и, следовательно, представляет собой предварительный диагноз в первые часы и сутки заболевания, в то время как термины «ИМ» и «нестабильная стенокардия» используются при формулировании заключительного диагноза. Соответственно, термин «ОКС» может использоваться на догоспитальном или раннем госпитальном этапах и в дальнейшем трансформируется в диагноз «острый ИМ», «НС» либо по результатам дифференциальной диагностики в любой другой диагноз, в том числе некардиологический. ОКС может быть как проявлением дестабилизации хронического течения ИБС, так и первым признаком поражения коронарного русла у пациентов, не предъявлявших ранее каких-либо жалоб [11].

Хорошо известно, что ОКС в разных клинических проявлениях имеет широко

распространенный патофизиологический субстрат. Патологические, визуальные и биологические наблюдения показали, что разрыв или эрозия атеросклеротических бляшек с различной степенью тромбоза и дистальной эмболизацией коронарных артерий, приводящий к недостаточной перфузии миокарда, образуют основные патофизиологические механизмы в большинстве случаев ОКС. Поскольку это может быть угрожающее жизни состояние, были разработаны критерии для стратификации риска, чтобы позволить врачу принять своевременное решение относительно фармакологического лечения, а также стратегии коронарной реваскуляризации, адаптированные индивидуально каждому пациенту. Основным симптомом, который инициирует диагностический и терапевтический каскад, является боль в груди, но классификация пациентов основана на данных электрокардиограммы (ЭКГ).

Можно встретить две категории пациентов:

1. Пациенты с острой болью в груди и стойким (более 20 мин) подъемом сегмента ST. Это называется ОКС с подъемом сегмента ST и обычно отражает острую общую коронарную окклюзию. Терапевтическая цель заключается в достижении быстрой, полной и устойчивой реперфузии с помощью первичной ангиопластики или фибринолитической терапии.

2. Пациенты с острой болью в груди, но без постоянного подъема сегмента ST. Рабочий диагноз у таких пациентов – ОКС без подъема сегмента ST. Первоначальная стратегия у таких пациентов состоит в том, чтобы облегчить ишемию и симптомы, контролируя состояние больного проведением мониторинга показателей ЭКГ и маркеров некроза миокарда [12].

Поскольку пациентам с подозрением на ОКС требуется немедленная госпитализация, а прогноз напрямую связан со своевременным началом реперфузионной терапии, пропущенный диагноз или поздняя диагностика могут иметь неблагоприятные

клинические последствия. Более того, ранняя диагностика ОКС снижает осложнения и долгосрочный риск рецидива, в конечном итоге снижая экономическое бремя, которое ложится на систему здравоохранения в целом. Несмотря на огромные усилия, биохимический диагностический подход к диагностике ОКС остается одной из самых сложных и противоречивых медицинских проблем. В идеале биохимический маркер ишемии миокарда должен иметь значительную концентрацию в миокарде, отсутствие в немиокардиальной ткани и нормальной сыворотке, быстрое высвобождение в кровь во время ишемии, взаимосвязь со степенью повреждения и сохранением в крови в течение достаточного периода времени, чтобы обеспечить диагностическое окно. Кроме того, тест должен быть быстрым, простым для выполнения и относительно недорогим. В настоящее время сердечные тропонины являются одними из наиболее достоверных биомаркеров для диагностики повреждения миокарда и ОИМ. Повышенное внимание к биохимическим маркерам в течение последних пяти десятилетий (от аминотрансфераз и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до сердечных тропонинов) привело к идентификации почти идеального биохимического маркера [13].

История биомаркеров

Сердечно-сосудистые биомаркеры играют важную роль в диагностике, стратификации риска и лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и, в частности, пациентов с острым коронарным синдромом и сердечной недостаточностью [14]. Было показано, что использование биологических маркеров улучшает точность диагностики. Действительно, этот подход способствует стратификации сердечно-сосудистого риска, как в период госпитализации, так и в течение длительного периода наблюдения. Уровни нескольких биомаркеров коррелируют с тяжестью сердечно-сосудистых заболеваний,

отражают динамику заболевания и повышают эффективность режимов терапии [15]. В 2001 г. рабочим составом оценочной комиссии по определению биологических маркеров Национального института здравоохранения было дано понятие биологического маркера: доступный точному измерению индекс (нахождение всегда характеризуется конкретностью и стабильностью!), который определяет состояние организма и степень его реакции на различные (пато- и саногенные) воздействия извне и сдвиги, возникающие в органах и тканях (болезнь, этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение) [16].

В формировании биомаркеров существует принцип SMART, где S (specific and sensitive) – чувствительный и специфичный, M (measurable) – подлежащий измерению, A (available and affordable) – прост в доступности, R (responsive and reproductive) – воспроизводимый, T (timely) – своевременный [17]. Основная классификация как общих биомаркеров, так и маркеров кардиоваскулярных процессов, разработанная в 2001 г., состоит из пяти основных групп: 1) antecedentesные биомаркеры (определяют риск появления заболевания); 2) скрининговые (позволяют выявить субклинические формы заболевания); 3) диагностические (выявляют конкретное заболевание); 4) биомаркеры состояния (дают оценку тяжести заболевания); 5) прогностические (оценивают серьезность прогноза заболевания, ответ на лечебные вмешательства и мониторинг их эффективности) [16]. Ввиду сложности механизмов развития того или иного заболевания многие биомаркеры на сегодняшний день лишены определенной принадлежности к какой-либо группе [18]. В настоящее время в кардиологической практике наиболее часто определяют биомаркеры ишемии и некроза миокарда, сердечной недостаточности, тромбообразования, атерогенеза и воспаления [19]. Однако точность большинства биомаркеров ограничена смешанными со-

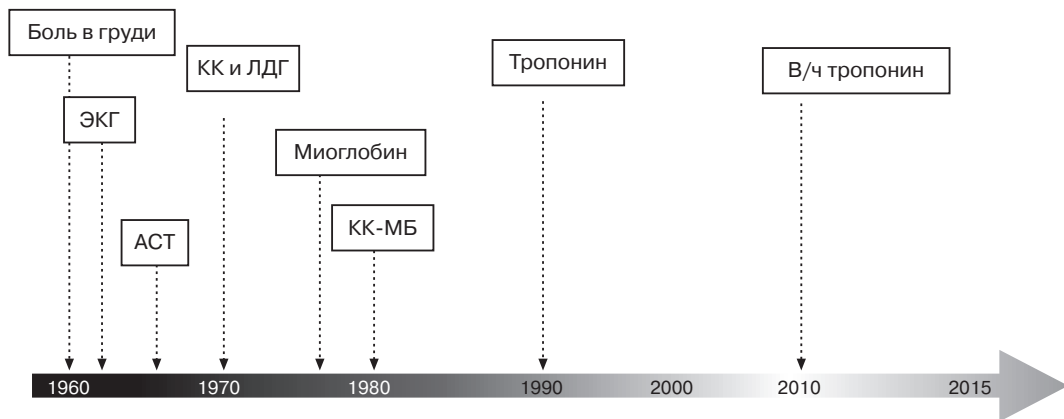
путствующими заболеваниями, что затрудняет их интерпретацию [14].

В 1954 г. сывороточная глутаминовая шавелевоуксусная трансминаза (СГЩТ), теперь называемая *аспартатаминотрансфераза (АСТ)*, была идентифицирована как самый первый биохимический маркер для диагностики ОИМ. Первый метод изначально был основан на бумажной хроматографии и, следовательно, был чрезвычайно трудоемким. В том же году студент-медик Артур Кармен разработал более быстрый и практичный спектрофотометрический метод для измерения активности ферментов [13]. В 1960-х годах ВОЗ включила этот биомаркер в определение ОИМ. Однако АСТ не является специфичным для сердечной мышцы, и, следовательно, его обнаружение не является специфическим маркером для повреждения сердца. К 1970-м годам в практике стали использоваться еще два биомаркера сердца: *лактатдегидрогеназа (ЛДГ)* и *креатинкиназа (КК)*. Хотя ни один из них не является абсолютно специфичным для сердечной мышцы, КК более специфична, чем ЛДГ в контексте ОИМ, особенно у пациентов с другими сопутствующими заболеваниями, такими как мышечные или печеночные заболевания. Достижения в электрофорезе позволили обнаружить специфичные для сердца изоферменты КК и ЛДГ, то есть КК-фракция МБ и ЛДГ 1+2. Сердечная мышца имеет более высокие уровни КК-МБ (25–30%) по сравнению со скелетной мышцей (1%), которая в основном состоит из СК-фракции ММ. *Миоглобин* – это небольшой глобулярный кислородсодержащий белок, который содержится в сердце и поперечно-полосатой скелетной мышце. Первый метод обнаружения миоглобина в сыворотке был разработан в 1978 г. Миоглобин повышается после острого повреждения миокарда, и он стал полезным биомаркером в дифференциальной диагностике подозрения на ОИМ. Эти анализы играли важную роль в диагностике ОИМ в течение двух десятилетий и были включены ВОЗ

в качестве одного из диагностических критериев для исключения ОИМ в 1979 г. Однако отсутствие специфичности и высокий уровень ложноположительных результатов ограничивали их полезность.

В 1965 г. был открыт новый белковый компонент миофибриллярного аппарата сердца, который впоследствии стал известен как *тропонин*. В конце 1990-х годов был разработан чувствительный и надежный радиоиммуноанализ для выявления сывороточного тропонина. Многочисленные исследования показывают, что тропонины появляются в сыворотке крови через 4–10 ч после начала ОИМ. Уровень тропонина достигает максимума через 12–48 ч, но остается повышенным в течение 4–10 дней. Чувствительность для обнаружения тропонина Т и I приближается к 100% при отборе образцов через 6–12 ч после начала острой боли в груди. Поэтому чтобы надежно исключить ОИМ, необходимо иметь повторный образец крови для измерения уровня тропонина через 6–12 ч после первоначальной оценки. Следовательно, пациенты все чаще поступали в наблюдательные отделения с болью в груди [20].

Относительно долгая история диагностики ОИМ была отмечена многими вехами (см. рисунок). После более чем 60-летних исследований ученые пришли к тому, что иммуноанализ высокочувствительного тропонина (в/ч Тн) следует считать «лучшим из существующих». Но, учитывая текущие технологические достижения и растущее знание патофизиологии ишемии миокарда, кажется преждевременным делать вывод, что в/ч Тн также будет «лучшим из когда-либо существовавших». Многие вопросы остаются без ответа, в основном в отношении оптимальных отсечек и сроков серийного отбора проб [13]. Кардиологам следует учитывать и помнить, что множество биомаркеров, которые еще несколько лет назад широко использовались в рутинной практике, постепенно уступают место новым, более актуальным, а соответственно, и более специфичным и чувстви-



Биомаркеры острого коронарного синдрома: от истории до высокочувствительного тропонина
Biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high sensitivity troponin

тельными маркерам (ушли в прошлое лактатдегидрогеназа, аспарагиновая трансаминаза) [21]. Кроме того, чтобы повысить диагностические возможности, предлагается комбинация биомаркеров из разного патогенетического звена [22].

Что такое биомаркер ST2?

ST2 (Growth Stimulation expressed gene 2, стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2, также известный как IL1RL1 и Supression of tumorigenicity 2) — член семейства рецепторов интерлейкина-1 (IL-1), играющих центральную роль в регуляции иммунного и противовоспалительного ответов [23]. Белок ST2 имеет 2 изоформы, напрямую вовлеченные в развитие сердечно-сосудистых заболеваний: растворимая циркулирующая в кровотоке форма (sST2) и мембран-связанная форма рецептора (ST2L) [24]. Циркулирующий ST2 является чувствительным маркером кардиостресса и ишемического повреждения, экспрессируется тканями сердца при растяжении миокарда и механической нагрузке. Он был открыт в 1989 г., но только в 2002 г. E.O. Weinberg et al. сообщили, что он может экспрессироваться клетками сердца в ответ на стресс миокарда, привлекая внимание исследователей к роли в сердечно-сосудистой системе [25, 26]. Физиологическая роль ST2 заключается в двух

важных механизмах: он действует как кардиопротектор (обратимый процесс ремоделирования (фиброза) и гипертрофии миокарда), а также осуществляет иммунный ответ на воспаление. Теоретическая концепция кардиопротекторной роли ST2 заключается в том, что перегрузка давлением способствует повышенному синтезу IL-33, который в свою очередь через механизм лиганд-рецепторного взаимодействия с ST2L оказывает защитное действие, выражающееся в сдерживании процессов гипертрофии и фиброза миокарда. В противоположность ST2L активация sST2-рецептора не обладает кардиопротекторным действием ввиду того, что последний не имеет ни трансмембранного, ни внутриклеточного домена, способного индуцировать какой-либо биологический эффект. Предполагается, что сигнализация IL-33-ST2L/sST2 играет важную роль в регуляции ответа миокарда на биомеханическую перегрузку. При увеличении концентрации sST2 происходит изменение внеклеточного матрикса, что приводит к повышению степени фиброза, прогрессированию гипертрофии и/или дилатации полостей сердца, тем самым обеспечивая снижение сократительной способности миокарда. В ответ здоровой сердечной ткани на повреждение или механический стресс входит продукция и связывание интерлейкина-33 (IL-33)

с ST2L, при этом образуется комплекс IL-33-ST2L.

В экспериментальных моделях было доказано, что взаимодействие IL-33 и ST2L является кардиопротективным, снижая фиброз миокарда, гипертрофию кардиомиоцитов и апоптоз. Ранние данные показали, что в контексте механического штамма кардиомиоцитов и фибробластов сердца транскрипция гена ST2 и IL-33 увеличивается с экспрессией ST2L и высвобождением sST2 и IL-33 [25]. Кроме того, ST2 вовлекается в процессы регуляции провоспалительной активации при широком спектре заболеваний, в том числе при хронической сердечной недостаточности (ХСН), инфаркте миокарда, легочной артериальной гипертензии, выступая как маркер напряженности этой системы. Установлено, что циркулирующий ST2 хорошо и позитивно ассоциируется с величиной риска кардиоваскулярной смерти в популяции пациентов с обострением ХСН и дисфункцией миокарда [27]. Точно так же, как лучший контроль глюкозы осуществляется посредством показателя уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) до лучшего прогностического диапазона, лучший контроль сердечной недостаточности снижает уровни sST2.

По последним данным установлено, что уровень sST2, по-видимому, существенно не зависит от возраста, пола, индекса массы тела, этиологии сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и анемии. В отличие почти от любого другого используемого биомаркера сердца, почечная функция не оказывает значительного влияния на sST2. Тот факт, что sST2 имеет наименьшее внутрииндивидуальное отклонение и наименьшее значение относительно изменения по сравнению с другими биомаркерами, делает его пригодным для точных серийных измерений [28]. У пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи с ИМ и одышкой, высокие показатели ST2 были предикторами смерти. У пациентов с сердечной недостаточностью

повышение ST2 в течение 2-недельного периода служило также независимым предиктором последующей смерти или необходимости пересадки сердца [29]. Наконец, в амбулаторных условиях значение sST2 35 нг/мл у пациентов с ХСН является уровнем, к которому нужно стремиться в терапии [28].

ST2 и острый коронарный синдром

В текущих рекомендациях Американской кардиологической ассоциации / Американского колледжа кардиологов для оценки прогноза ИМ рекомендуются балльная оценка по шкале индекса риска GRACE (Глобального регистра острых коронарных событий) и TIMI (тромболизис при ИМ). Поскольку эти шкалы были разработаны два десятилетия назад, их эффективность должна быть переоценена, чтобы обеспечить их соответствие современным практикам. Это особенно важно, потому что в последнее время произошли серьезные перемены в эпидемиологических характеристиках ИМ: изменение состава случаев, улучшенный краткосрочный результат и вторичная профилактика, снижение краткосрочной летальности, кроме того, увеличилось бремя заболеваемости и смертности от некардиальных причин. Изменения в эпидемиологических характеристиках ИМ и наличие новых биомаркеров требуют оценки эффективности этих показателей в современной практике [30]. Идеальный биомаркер для выявления повреждения миокарда должен быть выражен на относительно высоком уровне в сердечной ткани, с высокой клинической чувствительностью и специфичностью, обнаруживаться в крови в раннем периоде после появления симптомов, таких как боль в груди [31]. Поскольку острые коронарные синдромы, возможно, являются одной из ситуаций самого высокого риска, которая быстро может пройти от стадии А (в группе риска), до С/Д (симптомная сердечная недостаточность), согласно классификации Американской ассоциации кар-

диологов по изучению сердечной недостаточности, первостепенное значение имеет выявление биологических маркеров, которые идентифицируют тех пациентов, которые подвергаются наибольшему риску прогрессирующей сердечной недостаточности [32].

М. Shimo и др. в исследовании (ENTIRE) TIMI 23 изучали уровни sST2 у 810 пациентов, которым выполняли тромболитическую терапию при ИМ с подъемом сегмента ST энноксапарином, ТНК-tPA с ингибитором ГРПb/IIIa или без него в качестве стратегии реперфузии. Уровни sST2 были связаны с более декомпенсированным гемодинамическим и воспалительным/ишемическим профилем при поступлении, с положительной связью с частотой сердечных сокращений, уровнем сердечного тропонина I, С-реактивным белком, BNP и уровнем креатинина в сыворотке. Более высокие уровни sST2 предсказывали смерть или совокупность смерти и развития СН через 1 мес, независимо от традиционных клинических факторов риска [33].

M.S. Sabatine et al. расширили эти результаты в исследовании 1239 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST с приемом клопидогрела в качестве вспомогательной реперфузионной терапии (CLARITY-TIMI 28). В этом анализе было обнаружено, что sST2 снова не зависит от традиционных клинических факторов риска, включая возраст, наличие артериальной гипертензии, предшествующего ИМ. У пациентов с более низким значением TIMI или степенью перфузии миокарда, а также у больных, которые перенесли сердечно-сосудистую смерть, развитие СН, были более высокие показатели sST2. Пациенты с наивысшим квартилем концентрации sST2 имели почти 3,5-кратный риск сердечно-сосудистой смерти или развития СН через 30 дней по сравнению с больными с самым низким квартилем. Как и в исследованиях по СН, влияние повышенного sST2 было аддитивным к уровням NT-проBNP, причем пациенты с наивысшими квартилями как

уровней sST2, так и NT-проBNP имели наихудшие 30-дневные результаты (риск смерти или СН увеличен в 6,5 раза) [34]. В исследовании MERLIN-TIMI 36 Trial (the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in the Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36) было показано, что ST2 слабо коррелирует с биомаркерами острого повреждения и гемодинамического стресса, но сильно связан с риском сердечной недостаточности после перенесенного ОКС. Этот биомаркер и связанный с ним путь заслуживают дальнейшего изучения в качестве потенциальных терапевтических мишеней для пациентов с ОКС, подверженных риску ремоделирования сердца [35].

В исследовании HIBISCUS-STEMI (CoHort of Patients to Identify Biological and Imaging markerS of Cardiovascular Outcomes in ST elevation myocardial infarction), включавшем 251 пациента, было показано, что высокий уровень sST2, определяемый именно через 24 ч после развития ОКС, был независимым предиктором развития большого сердечно-сосудистого нежелательного события (MACE) и смерти от всех причин в течение первых 12 мес у пациентов с ИМпST. Связь между уровнями sST2 и клиническим исходом не обязательно подразумевает причинно-следственную связь, sST2 может быть просто маркером тяжести состояния [36].

Остается неясным, каким будет соответствующий верхний контрольный предел ST2 для прогнозирования риска у пациентов с подозрением или подтверждением ОКС [37]. Данные из MERLIN-TIMI 36 предполагают, что общепринятое значение 35 нг/мл может быть приемлемым, но окончательно неизвестно, могут ли учитываться гендерные пороговые значения. Сроки отбора проб требуют дополнительной ясности. Поскольку исследования неоднократно показывают превосходство показателей ST2, взятых на начальных сроках госпитализации, это означает, что в отличие от данных по NT-проBNP (значения

которых на более поздних этапах госпитализации обеспечивают превосходную прогностическую информацию относительно исходного уровня при установлении ОИМ), более ранние измерения для ST2 представляются наиболее важными [38].

Прогностическая значимость sST2 в реперфузии миокарда при ОКС

Для пациентов с ОКС ранняя и успешная реперфузионная терапия миокарда, включая тромболитическую и/или первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ), является эффективной стратегией для восстановления коронарного кровотока и уменьшения размера ИМ [39]. Среди методов оценки эффективности реперфузионной терапии после первичного чрескожного коронарного вмешательства (пЧКВ) при ОИМ обычно используются данные ЭКГ и коронарографии. Ангиографическая оценка кровотока в инфаркт-связанной артерии (ИСА) и разрешение исходных изменений сегмента ST дают важную прогностическую информацию [40]. Реперфузия коронарной микроциркуляции может быть оценена ангиографически с использованием 4-балльной шкалы оценки перфузии миокарда и шкалы эпикардиального кровотока TIMI, основанной на оценке контрастного помутнения в пределах микроциркуляции [41]. Однако, несмотря на то что ЧКВ обеспечивает проходимость некоторых эпикардиальных ИСА, реперфузия миокарда может быть восстановлена не полностью. Это явление, называемое реперфузионным повреждением миокарда или феноменом no-reflow, указывает на наличие микроциркуляторной дисфункции после успешного пЧКВ [39].

Степень перфузии миокарда предсказывает конечный размер инфаркта и функцию левого желудочка у пациентов с ОИМ [42]. В предыдущих исследованиях сообщалось, что высокие уровни BNP или N-терминального (NT) proBNP в сыворотке при поступлении могут быть независимым предиктором феномена no-reflow/микро-

сосудистой обструкции после пЧКВ у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST. Однако уровни BNP и NT-proBNP могут быть повышены при почечной дисфункции. Следовательно, увеличение концентраций BNP и NT-proBNP, вероятно, является результатом как почечной, так и сердечной дисфункции. Кроме того, возраст и индекс массы тела (ИМТ) также способствовали увеличению соотношения NT-proBNP/BNP или любого натрийуретического пептида.

sST2 играет все более заметную роль при ОКС. E.O. Weinberg et al. сообщили, что уровень sST2 значительно повышался через 1 день после ОИМ [26]. Затем M. Shimp et al. подтвердили, что уровень sST2 достигал пика через 12 ч после с ОКС с подъемом сегмента ST, а также уровень был независимо связан со смертью через 30 дней [33]. В другом исследовании сообщалось, что sST2 коррелировал с 6-месячным прогнозом у пациентов с ОИМ в течение 24 ч после острого приступа. M.S. Sabatine et al. обнаружили, что высокие уровни sST2 были тесно связаны с отсутствием реперфузии миокарда [32, 34]. R.A. Weir et al. показали, что концентрация sST2 положительно коррелировала не только со степенью эндокардиального и эпикардиального инфаркта, но и с микрососудистой обструкцией у пациентов с ОИМ за 1–14 дней до поступления [43].

В Китае, в больнице провинции Хэбэй группа ученых проводила исследование, целью которого было изучение базового уровня sST2 в сыворотке крови для прогнозирования степени реперфузии миокарда у пациентов с инфарктом с подъемом сегмента ST, перенесших пЧКВ. Всего в исследовании принял участие 121 пациент. Они были разделены на группы TIMI 0/1/2 и TIMI 3 на основе шкалы оценки перфузии, их характеристики были сопоставимы. Одномерная логистическая регрессия и многомерный линейный логистический анализ были выполнены для выявления независимых предикторов нарушения ре-

перфузии миокарда (TIMI 0/1/2). Анализ ROC-кривой sST2 был выполнен для определения оптимального предельного значения для прогнозирования реперфузии миокарда. Однофакторный логистический регрессионный анализ показал, что Killip II–III, высокие уровни sST2 и BNP были факторами риска TIMI 0/1/2. Многовариантный логистический регрессионный анализ показал, что sST2 был независимым предиктором нарушения реперфузии миокарда (отношение шансов (ОШ) 12,318, 95% доверительный интервал (ДИ) 4,567–33,220, $p < 0,001$). Анализ ROC-кривой показал, что площадь под кривой sST2 составляла 0,849, и наилучшее значение составляло 2,003 нг/мл, с чувствительностью 89,2% и специфичностью 67,9% [39].

ST2 и ремоделирование левого желудочка

В условиях современной фармакоинвазивной терапии ОИМ проблема развития неблагоприятного постинфарктного ремоделирования в результате сложной прогрессивной молекулярной и клеточной трансформации левого желудочка не теряет своей актуальности. Изменение нарушения обмена соединительной ткани в ответ на ИМ и последующее асептическое воспаление рассматривается как одна из парадигм развития структурно функциональной перестройки сердца после ИМ [44]. Неблагоприятное моделирование левого желудочка (ЛЖ) после ИМ составляет структурную основу для развития ишемической сердечной недостаточности [45]. Впервые описанное R. Tennant, C.J. Wiggers ремоделирование желудочков включает дилатацию, образование рубца и геометрические изменения в общей форме ЛЖ (то есть от эллипсоида до более сферической формы) и частично управляется нейрогормональными путями [46, 47]. Размер ИМ является основной детерминантой последующего ремоделирования и дисфункции ЛЖ, которые являются сильными предикторами неблагоприятных исходов после ИМ [48].

После лечения в острой фазе ИМ критически важно точно предсказать наличие и степень осложнений, связанных с сердечной дисфункцией, и лечить их соответствующим образом и профилактически [49]. Оценка размера инфаркта может быть достигнута несколькими методами, включая количественную оценку биомаркеров сердца, 2-мерную (2D) эхокардиографию (ЭхоКГ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) с контрастным усилением.

Хотя измерения уровней креатинкиназы или тропонина Т широко доступны, их точность для прогнозирования ремоделирования ЛЖ является скромной. Поиск наиболее чувствительных, доступных и специфичных биологических маркеров развития ЛЖР вызывает большой интерес [44]. Комплексная оценка ранней и поздней динамики маркеров, ее связь с изменениями клинико-инструментальных показателей (развитием неблагоприятного ЛЖР и систолической дисфункции) даст наибольшую пользу для клинической практики [50]. В исследовании R.A. Weir et al. было показано, что измерение sST2 в раннем периоде ОИМ помогает в прогнозировании восстановления функции ЛЖ после ОИМ и что существуют прямые связи между sST2, величиной инфаркта и ремоделированием ЛЖ [43]. Также они доложили об отрицательной корреляции sST2 с ФВ ЛЖ и изменением индекса конечного диастолического объема ЛЖ, положительной корреляции с индексом объема инфаркта, измеренных с помощью МРТ в начале исследования (в среднем через 97 ч после развития ОИМ) и через 24 нед после острого ИМ. В той же работе содержание sST2 было значительно выше у пациентов с большей зоной некроза и наличием микрососудистой обструкции [43]. Кроме того, прослеживается взаимосвязь данного биомаркера с диастолической дисфункцией, повышенной жесткостью миокарда и фиброзом, определяемым по данным трансторакальной ЭхоКГ [51]. Сообщается также, что sST2 является предиктором СН и ле-

тальности у пациентов с ИМ. Существует зависимость между значением sST2 и степенью раннего постинфарктного ремоделирования миокарда. Имеет ли sST2 патофизиологическую роль в постинфарктном ремоделировании или только идентифицирует пациентов со сниженной ФВ ЛЖ — этот момент остается не до конца изученным и, бесспорно, требует дальнейших исследований. Значение ST2 может быть использовано в качестве маркера клинического улучшения, эффективности проведенной реваскуляризации и назначенной медикаментозной терапии [52].

Однако уже недавно sST2 был рекомендован в качестве сердечного биомаркера, который может предсказать сердечно-сосудистый прогноз, связанный с ОКС, в текущих рекомендациях по СН Американской ассоциации кардиологов [49].

Заключение

Циркулирующий ST2 связан с риском смерти от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний, а также с сердечной недостаточностью у пациентов с недифференцированной болью в груди, у пациентов с подтвержденной ИБС, включая ИМ и хроническую стабильную ИБС. Хотя обычно он выше у пожилых больных и у пациентов с диабетом, он гораздо менее явно коррелирует со многими традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (такими как перенесенный ИМ или сердечная недостаточность, артериальная гипертензия и пониженная скорость клубочковой фильтрации (СКФ)), чем NT-proBNP или тропонин Т с высокой чувствительностью [38]. Как правило, концентрация ST2 у здоровых лиц не превышает 18 нг/мл, концентрация выше 35 нг/мл свидетельствует о существовании повышенного риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [53]. Ранние постинфарктные уровни ST2 обладают наибольшей прогностической силой, и образцы для этой цели следует отбирать как можно раньше после поступления, так как

большая часть прогностического сигнала теряется через 24 ч после появления симптомов. Приблизительно у половины пациентов с ИМ ранний постинфарктный ST2 превышает нормальный диапазон, а у пациентов со значениями в верхнем quartile (обычно около 35 нг/мл и выше) риск кратковременной и долгосрочной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и сердечной недостаточности удваивается после корректировки на клинические факторы и другие биомаркеры. Существует последовательное и поразительное улучшение в стратификации риска, когда ST2 и BNP объединены. Может ли рутинное измерение ST2 по отдельности или как часть стратегии с несколькими маркерами способствовать облегчению управления и результатов ИБС, остается неизвестным и требует дальнейшего изучения [38].

Литература/References

1. Голухова Е.З. Заболевания сердечно-сосудистой системы — пандемия современной эпохи. Социальное значение и последствия. http://heart-master.com/clinic/cardiovascular_disease (дата обращения 08.09.2021). Golukhova E.Z. Diseases of the cardiovascular system — a pandemic of the modern era. Social significance and consequences. http://heart-master.com/clinic/cardiovascular_disease (accessed 08 September, 2021) (in Russ.).
2. Герасимов А.А. Влияние внедрения клинических рекомендаций по кардиологии в США и РФ на смертность от ишемической болезни сердца. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 17 (4): 30–7. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-30-37. Gerasimov A.A. The impact of the introduction of clinical recommendations on cardiology in the USA and Russian Federation mortality from Ischemic Heart Disease. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (4): 30–7 (in Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-30-37
3. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. *Системные гипертензии*. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Clinical guidelines. Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1): 6–31 (in Russ.). DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179

4. Сердечно-сосудистые заболевания. Всемирная организация здравоохранения. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (дата обращения 10.03.2020). Cardiovascular disease. World Health Organization. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (accessed March 10, 2020) (in Russ.).
5. Neumann J.T., Goßling A., Sörensen N.A., Blankenberg S., Magnussen Ch., Westermann D. Temporal trends in incidence and outcome of acute coronary syndrome. *Clin. Res. Cardiol.* 2020; 109: 1186–92. DOI: 10.1007/s00392-020-01612-1
6. Козик В.А., Ложкина Н.Г., Глебченко Е.А., Хасанова М.Х., Куимов А.Д. Острый коронарный синдром: современные стратегии реперфузии и медикаментозного лечения. *Современные проблемы науки и образования.* 2017; 1. Kozik V.A., Lozhkina N.G., Glebchenko E.A., Khasanova M.Kh., Kuimov A.D. Acute coronary syndrome: a modern strategy for reperfusion and drug treatment. *Modern problems of science and education.* 2017; 1 (in Russ.).
7. Дылева Ю.А., Учасова Е.Г., Груздева О.В., Федорова Н.В., Кашталап В.В. Клинико-диагностическое значение стимулирующего фактора роста (st2) для оценки ранних осложнений инфаркта миокарда. *Сибирский медицинский журнал.* 2016; 31 (1): 27–31. DOI: 10.29001/2073-8552-2016-31-1-27-31 Dyleva Yu.A., Uchasova E.G., Gruzdeva O.V., Fedorova N.V., Kashtalap V.V. Clinical and diagnostic significance of stimulating growth factor (st2) for evaluation of early complications in myocardial infarction. *The Siberian Medical Journal.* 2016; 31 (1): 27–31 (in Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2016-31-1-27-31
8. Hamm C.W., Bassand J.-P., Agewall S., Bax J., Boersma E., Bueno H. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2999–3054. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr236
9. Ralapanawa U., Kumarasiri P.V.R., Jayawickreme K.P., Kumarihamy P., Wijeratne Y., Ekanayake M., Dissanayake Ch. Epidemiology and risk factors of patients with types of acute coronary syndrome presenting to a tertiary care hospital in Sri Lanka. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2019; 19: 229. DOI: 10.1186/s12872-019-1217-x
10. Eisen A., Giugliano R.P., Braunwald E. Updates on acute coronary syndrome: a review. *JAMA Cardiol.* 2016; 1 (6): 718–30. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.2049
11. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST. Клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество; 2016. Acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation Clinical recommendations. Russian Society of Cardiology; 2016 (in Russ.).
12. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., ESC Scientific Document Group, 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016; 37 (3): 267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
13. Danese E., Montagnana M. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Ann. Translat. Med.* 2016; 4 (10): 194. DOI: 10.21037/atm.2016.05.19
14. Biaggi P., Ammann C., Imperiali M., Hammerer-Lercher A., Breidhardt T., Müller C. et al. Soluble ST2 – a new biomarker in heart failure. *Cardiovasc. Med.* 2019; 22: w02008 DOI: 10.4414/cvm.2019.02008
15. Zagidullin N., Motloch L.J., Gareeva D., Hamitova A., Lakman I., Krioni I. et al. Combining novel biomarkers for risk stratification of two-year cardiovascular mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (2): 550. DOI: 10.3390/jcm9020550
16. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 69 (3): 89–95. DOI: 10.1067/mcp.2001.113989
17. Kumar M., Sarin S.K. Biomarkers of diseases in medicine. *Current Trends in Science. Platinum Jubilee Special.* 2005; 12: 403–17.
18. Colburn W.A. Optimizing the use of biomarkers, surrogate endpoints, and clinical endpoints for more efficient drug development. *J. Clin. Pharmacol.* 2000; 40 (12 Pt. 2): 1419–27.
19. Ho J.E., Lyass A., Courchesne P., Chen G., Liu C., Yin X. et al. Protein biomarkers of cardiovascular disease and mortality in the community. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (14). PII: e008108. DOI: 10.1161/JAHA.117.008108
20. Garg P., Morris P., Fazlanie A.L., Vijayan S., Danso B., Ghosh A. et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern. Emerg. Med.* 2017; 12: 147–55. DOI: 10.1007/s11739-017-1612-1
21. Останко В.Л., Калачева Т.П., Калужина Е.В., Лившиц И.К., Шаловой А.А., Черногорюк Г.Э. и др. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17 (4): 264–80. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-264-280 Ostanko V.L., Kalacheva T.P., Kalyuzhina E.V., Livshits I.K., Shalovay A.A., Chernogoryuk G.E. et al. Biological markers in risk stratification and progression of cardiovascular disease: present and future. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018; 17 (4):

- 264–80 (in Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-264-280
22. Aydin S., Ugur K., Aydin S., Sahin I., Yardim M. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vasc. Health Risk Manag.* 2019; 15: 1–10. DOI: 10.2147/VHRM.S166157
23. Pascual-Figal D.A., Lax A., Perez-Martinez M.T., del Carmen Asensio-Lopez M., Sanchez-Mas J., & on behalf of GREAT Network. Clinical relevance of sST2 in cardiac diseases. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016; 54 (1). DOI: 10.1515/cclm-2015-0074
24. Копьева К.В., Гракова Е.В., Тепляков А.Т. 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
Kopeva K.V., Grakova E.V., Teplyakov A.T. New biomarkers of heart failure: diagnostic and prognostic value of NT-proBNP and interleukin receptor family member st2. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018; 7 (1): 94–101 (in Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101
25. Januzzi J.L., Mebazaa A., Di Somma, S. ST2 and Prognosis in Acutely Decompensated Heart Failure: The International ST2 Consensus Panel. *Am. J. Cardiol.* 2015; 115 (7): 26. B–31B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.037
26. Weinberg E.O., Shimpo 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: 2961–6.
27. Мельник А.А. Стимулирующий фактор роста — ценный прогностический маркер при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Здоровье Украины 21 века.* 2016; 20 (393). <https://health-ua.com/article/6772-stimuliruyushij-faktor-rosta--tcennyj-prognosticheskij-marker-pri-serdechno>.
Mel'nik A.A. Stimulating growth factor — a valuable prognostic marker for cardiovascular diseases. 2016.11.27. “*Health of Ukraine of the 21st Century*”. 2016; 20 (393). <https://health-ua.com/article/6772-stimuliruyushij-faktor-rosta--tcennyj-prognosticheskij-marker-pri-serdechno>
28. Maisel A.S., Somma S.D. Do we need another heart failure biomarker: focus on soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2). *Eur. Heart J.* 2017; 38 (30): 2325–33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw462
29. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *New Engl. J. Med.* 2008; 358 (20): 2148–59. DOI: 10.1056/nejmra0800239
30. Gerber Y., Weston S.A., Enriquez-Sarano M., Jaffe A.S., Manemann S.M., Jiang R., Roger V.L. Contemporary risk stratification after myocardial infarction in the community: performance of scores and incremental value of soluble suppression of tumorigenicity-2. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6 (10): e005958. DOI: 10.1161/jaha.117.005958
31. Wang X.Y., Zhang F., Zhang C., Zheng L.R., Yang J. The biomarkers for acute myocardial infarction and heart failure. *Biomed Res Int.* 2020; 2020: 2018035. DOI: 10.1155/2020/2018035
32. Shah R.V., Januzzi J.L. ST2: a novel remodeling biomarker in acute and chronic heart failure. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2010; 7: 9–14. DOI: 10.1007/s11897-010-0005-9
33. Shimpo M., Morrow D.A., Weinberg E.O. et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004; 109: 2186–90.
34. Sabatine M.S., Morrow D.A., Higgins L.J. 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: 1936–44.
35. Kohli P., Bonaca M.P., Kakkar R., Kudinova A.Y., Scirica B.M., Sabatine M.S., Morrow D.A. Role of ST2 in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome in the MERLIN-TIMI 36 Trial. *Clin. Chem.* 2011; 58 (1): 257–66. DOI: 10.1373/clinchem.2011.173369
36. Mechtouff L., Paccalet A., Crola Da Silva C. et al. Prognosis value of serum soluble ST2 level in acute ischemic stroke and STEMI patients in the era of mechanical reperfusion therapy. *J. Neurol.* 2021. DOI: 10.1007/s00415-021-10865-3
37. Dhillon O.S., Narayan H.K., Quinn P.A., Squire I.B., Davies J.E., Ng L.L. Interleukin 33 and ST2 in non-ST-elevation myocardial infarction: Comparison with Global Registry of Acute Coronary Events Risk Scoring and NT-proBNP. *Am. Heart J.* 2011; 161 (6): 1163–70. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.03.025
38. Richards A.M., Di Somma S., Mueller T. ST2 in Stable and unstable ischemic heart diseases. *Am. J. Cardiol.* 2015; 115 (7): 48B–58B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.041
39. Bai S., Liu H., Wu H., Wang X. Li R., Li X. et al. Predictive value of soluble suppression of tumorigenicity 2 on myocardial reperfusion. *Intern. Med. J.* 2019. DOI: 10.1111/imj.14639
40. Gibson C.M., Schöming A. Coronary and myocardial angiography. Angiographic assessment of both epicardial and myocardial perfusion. *Circulation.* 2004; 109: 3096–105.
41. Horszczaruk G.J., Kwasiborski P., Rdzanek A., Filipiak K.J., Kochman J., Opolski G. TIMI myocardial perfusion grade and ST-segment resolution in the assessment of coronary reperfusion after primary angioplasty. *Kardiologia Polska.* 2014; 72 (1): 27–33. DOI: 10.5603/KPa.2013.0186
42. Bailleul C., Aissaoui N., Cayla G., Dillinger J.-G., Jouve B., Schiele F., Puymirat E. Prognostic

- impact of prepercutaneous coronary intervention TIMI flow in patients with ST-segment and non-ST-segment elevation myocardial infarction: Results from the FAST-MI 2010 registry. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2018; 111 (2): 101–8. DOI: 10.1016/j.acvd.2017.04.004
43. Weir R.A.P., Miller A.M., Murphy G.E.J., Clements S., Steedman T., Connell J.M.C., McMurray J. J. Serum Soluble ST2. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (3): 243250. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.047
44. Керчева М.А., Рябова Т.Р., Гусакова А.М. Неблагоприятное ремоделирование левого желудочка и сывороточный уровень матриксных металлопротеиназ, маркеров миокардиальной дисфункции и субклинического воспаления у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Сибирский медицинский журнал.* 2017; 32 (1): 31–5. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-1-31-35
Kercheva M.A., Ryabova T.R., Gusakova A.M. Adverse left ventricular remodeling and the serum levels of matrix metalloproteinases, biomarkers of myocardium dysfunction and inflammation in patients with acute primary anterior STEMI. *The Siberian Medical Journal.* 2017; 32 (1): 31–5 (in Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-1-31-35
45. Prabhu S.D., Frangogiannis N.G. The Biological Basis for Cardiac Repair after Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis. *Circ. Res.* 2016; 119 (1): 91–112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303577
46. Bhatt A.S., Ambrosy A.P., Velazquez E.J. Adverse Remodeling and Reverse Remodeling After Myocardial Infarction. *Curr. Cardiol. Rep.* 2017; 19 (8): 71. DOI: 10.1007/s11886-017-0876-4
47. Tennant R., Wiggers C.J. The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am. J. Physiol. Leg. Content.* 1935; 112 (2): 351–61.
48. Tang R., Long T., Lui K.O., Chen Y., Huang Z.P. A Roadmap for Fixing the Heart: RNA Regulatory Networks in Cardiac Disease [published online ahead of print, 2020 Apr 25]. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2020; 20: 673–86. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.04.007.
49. Park S., Kim I.C., Kim H. et al. Ability of soluble ST2 to predict left ventricular remodeling in patients with acute coronary syndrome. *Heart Vessels (2021).* DOI: 10.1007/s00380-021-01905-z
50. Joyce E., Hoogslag G.E., Leong D.P., Debonnaire P., Katsanos S., Boden H., Delgado V. Association between left ventricular global longitudinal strain and adverse left ventricular dilatation after ST-segment-elevation Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Imaging.* 2013; 7 (1): 74–81. DOI: 10.1161/circimaging.113.000982
51. Zile M.R., Baicu C.F., Ikonomidis S., Stroud R.E., Nietert P.J., Bradshaw A.D., LeWinter M.M. Myocardial stiffness in patients with Heart Failure and a preserved Ejection Fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation.* 2015; 131 (14): 1247–59. DOI: 10.1161/circulationaha.114.013215
52. Дриневская У.П., Губкин С.В. Роль нового биомаркера в прогнозе сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Военная медицина.* 2016; 4: 72–5. <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/11016>
Drinevskaia U.P., Gubkin S.V. The role of a new biomarker in the prognosis of cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction. *Military medicine.* 2016; 4: 72–5. <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/11016>
53. Baba Y., Maeda K., Yashiro T., Inage E., Kasakura K., Suzuki R. et al. GATA2 is a critical transactivator for the human IL1RL1/ST2 promoter in mast cells/basophils: opposing roles for GATA2 and GATA1 in human IL-1RL1/ST2 gene expression. *J. Biol. Chem.* 2012; 287 (39): 32689–96. DOI: 10.1074/jbc.m112.374876

Вклад авторов: Хороших Л.В. – сбор материала для статьи, написание текста рукописи; Хоцанян Ч.В. – проверка критически важного содержания; Громова О.И. – обзор и редактирование; Булаева Н.И. – утверждение рукописи для публикации.

Contribution: Khoroshikh L.V. – material collection and processing, writing – original draft; Khotsanyan C.V. – supervision and validation; Gromova O.I. – writing – review & editing; Bulaeva N.I. – approval of the final version.