

РАСТВОРИМЫЙ БЕЛОК ПОДАВЛЕНИЯ ОНКОГЕННОСТИ (SST2) В КАЧЕСТВЕ ВОЗМОЖНОГО БИОМАРКЕРА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

В.И. Фетисова^{1,2}, А.М. Намитоков^{1,2}, И.В. Гилевич^{1,2}, Е.Д. Космачева²

¹ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия

²ГБУЗ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского
Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

За последние десятилетия было разработано множество прогностических инструментов, однако идентификация биомаркеров, которые могут предсказать риск острой коронарной болезни и связанных с ней осложнений, особенно сердечной недостаточности, остаётся перспективным направлением, изучение которого обеспечит понимание патофизиологии этого заболевания и определение новых целей для терапии. Одним из таких потенциальных биомаркеров является растворимый белок подавления онкогенности 2, который способен не только прогнозировать ремоделирование левого желудочка и неблагоприятный клинический исход среди пациентов с острым коронарным синдромом, но и дополнять другие, хорошо зарекомендовавшие себя сердечные биомаркеры, такие как натрийуретические пептиды и сердечные тропонины. В то же время, если в патогенез острой коронарной болезни вовлечён ряд отдельных, но часто сходящихся путей, то мультимаркерные подходы с различными комбинациями новых сердечных биомаркеров и их постоянная оценка, вероятно, улучшит прогнозирование сердечного риска и отдалённых исходов.

Ключевые слова: биомаркер, растворимый белок подавления онкогенности 2, sST2, острый коронарный синдром, ремоделирование миокарда.

Для цитирования: Фетисова В.И., Намитоков А.М., Гилевич И.В., Космачева Е.Д. Растворимый белок подавления онкогенности (sST2) в качестве возможного биомаркера у пациентов с острым коронарным синдромом. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(2):7-17. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-7-17

Контактное лицо: Валерия Игоревна Фетисова, fetisovavi22@gmail.com.

SOLUBLE TUMORIGENICITY SUPPRESSION PROTEIN (SST2) AS A POSSIBLE BIOMARKER IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

V.I. Fetisova^{1,2}, A.M. Namitokov^{1,2}, I.V. Gilevich^{1,2}, E.D. Kosmacheva²

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia

Many prognostic tools have been developed over the past decades, however, the identification of biomarkers that can predict the risk of acute coronary disease and its associated complications, especially heart failure, remains a promising direction, the study of which will provide understanding of the pathophysiology of this disease and identify new targets for therapy. One such potential biomarker is soluble suppression of tumorigenicity 2, which is able not only to predict left ventricular remodeling and poor clinical outcome among patients with acute coronary syndrome, but also to complement other well-established cardiac biomarkers such as natriuretic peptides and cardiac troponins. At the same time, if a number of separate but often converging pathways are involved in the pathogenesis of acute coronary disease, then multimarker approaches with various combinations of new cardiac biomarkers and their continuous assessment are likely to improve the prediction of cardiac risk and long-term outcomes.

Keywords: biomarker, soluble suppression of tumorigenicity 2, sST2, acute coronary syndrome, myocardial remodeling.

For citation: Fetisova V.I., Namitokov A.M., Gilevich I.V., Kosmacheva E.D. Soluble tumorigenicity suppression protein (sST2) as a possible biomarker in patients with acute coronary syndrome. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):7-17. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-7-17

Corresponding author: Valeria I. Fetisova, fetisovavi22@gmail.com.

Введение

Выявление групп повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний, требующих более интенсивной профилактики и лечения, стало возможным благодаря использованию биомаркеров [1, 2]. Понимание патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний позволяет выявлять потенциально новые биомаркеры, которые помогут клиницистам в стратификации риска определенных групп пациентов и обеспечат персонализированный подход.

На сегодняшний день у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) хорошо известна прогностическая значимость некоторых клинических маркеров, актуальность измерения которых регламентируется рекомендациями по диагностике и лечению этого состояния. Однако продолжающиеся исследования подчеркивают важность новых биомаркеров сердечного фиброза и ремоделирования. Одним из перспективных биомаркеров этого направления является растворимый белок подавления онкогенности 2 (sST2). Предыдущие исследования показали, что sST2 связан с тяжестью и прогнозом сердечной недостаточности (СН) [3, 4, 5]. Эти и другие открытия стали основными в начале изучения роли sST в прогнозировании кардиальных событий. В рекомендациях 2013 г. СН Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов, помимо мозгового натриуретического пептида (BNP) и тропонина, рекомендовано определение sST2 (IIb) в качестве предикторов неблагоприятного прогноза [6]. В выпущенном спустя 8 лет экспертном консенсусе по лечению сердечной недостаточности упоминания о возможности использования этого биомаркера уже нет [7], но интерес среди исследователей к этому биомаркеру не угасает, объясняя это неоднозначными результатами и не до конца изученными молекулярными механизмами продукции sST2. Возможно, что экспрессия sST2 при механическом стрессе позволяет рассматривать его как инструмент стратификации риска у пациентов с ОКС, а также использовать как маркер многососудистого поражения. Большое количество sST2 связывается со свободным интерлейкином-33 (IL-33) во внеклеточной жидкости, что эффективно снижает связывание трансмембранной формы белка подавления онкогенности 2 (ST2L) с IL-33, а благодаря протеомике стало возможным в качестве мишени лечения воздействовать на сигнальный путь IL-33/ST2L, тем самым усиливая его кардиопротективные эффекты. Не до конца изучена корреляция нового биомаркера с традиционными, таким как N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натриу-

ретического пептида (NT-proBNP). В частности неясно, предлагают ли они взаимодополняющие представления о патофизиологии сердечно-сосудистой системы или они просто дублируют друг друга. Возможно, требуются дальнейшие исследования, требующие подтверждения роли этого маркера в диагностике и/или прогнозировании болезней сердечно-сосудистой системы.

Патофизиология

В 1989 г. двумя независимыми лабораториями был открыт белок подавления онкогенности (ST2) [8, 9]. Из определения «подавление онкогенеза» вытекает гипотеза, что этот белок способен тормозить неконтролируемую клеточную пролиферацию. Длительное время эта гипотеза ждала своего подтверждения, и только в 2002 г. Weinberg et al. [10] проанализировали экспрессию 7000 генов в кардиомиоцитах и обнаружили, что концентрация ST2 заметно растёт в ответ на механическую нагрузку. Сам белок ST2 имеет структурное сходство и является членом семейства IL-1, представляя собой рецептор воспалительного цитокина IL-33 [10]. Он имеет две формы: трансмембранную форму (ST2-лиганд, или ST2L) и растворимую или циркулирующую форму (sST2), которая в литературе иногда переводится как растворимый белок подавления онкогенности 2 (sST2) [11]. ST2L представляет собой рецептор, экспрессируемый на плазматической мембране кардиомиоцитов и фибробластов, содержащий внеклеточный домен и 3 связанных иммуноглобулиноподобных основания, трансмембранный сегмент и внутриклеточный цитоплазматический домен рецептора Toll/IL-1. SST2 является циркулирующей формой этого рецептора, у которого отсутствуют трансмембранный и цитоплазматический домены и который действует как рецептор-приманка для IL-33. Цитокин IL-33 в основном экспрессируется стромальными клетками (фибробластами, гладкомышечными, эпителиальными и эндотелиальными клетками). При связывании ST2L с IL-33 происходит стимуляция иммунного ответа Т-хелперов 2 (Th2) и активация кардиопротективных эффектов, таких как предотвращение гипертрофии миокарда и фиброза кардиомиоцитов [12]. Растворимый же белок подавления онкогенности 2 может связываться с IL-33 и блокировать связывание IL-33 и ST2L, тем самым ослабляя сердечно-сосудистую защиту сигнального пути IL-33/ST2L [12, 13] (рис 1).

В то время как ST2L непрерывно экспрессируется в кроветворных клетках, экспрессия sST2

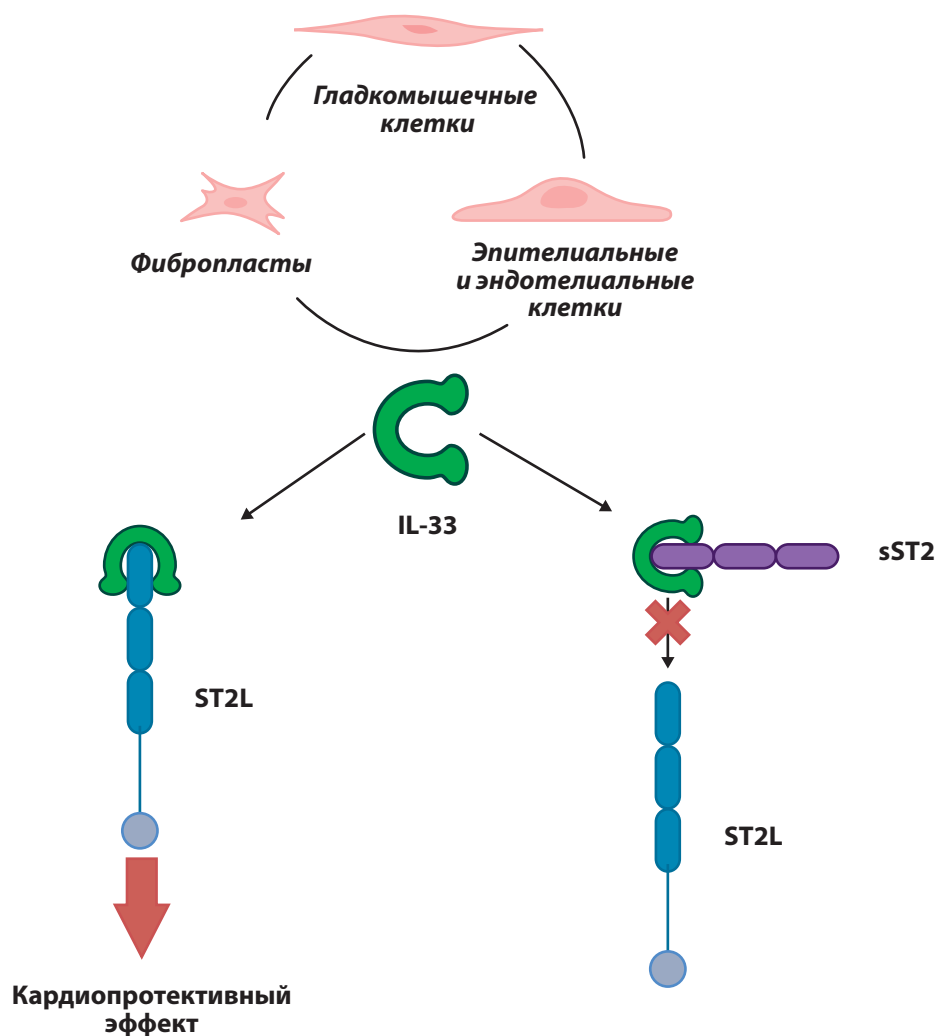


Рисунок 1. Схематическое изображение сигнального пути IL-33/ST2L. IL-33 оказывает свое биологическое действие, когда связывается с изоформой ST2L. sST2 действует как рецептор-приманка, предотвращая эффекты передачи сигналов IL-33/ST2L.

в значительной степени индуцируется в ответ на механическое растяжение, воспаление и фиброз [14,15]. Растворимая форма циркулирует также в физиологических условиях, однако при патологических состояниях может происходить избыточное связывание с IL-33, тем самым снижается её кардиопротективная роль. Избыточная концентрация этого рецептора может служить неинвазивным диагностическим и прогностическим маркером при онкологических процессах [16–18], заболеваниях, связанных с реакцией Th2 (астма, ревматоидный артрит, легочный фиброз) [19, 20], у пациентов, находящихся в сепсисе [21, 22], а также при прогрессировании сердечной недостаточности, ремоделировании миокарда [10, 23]. Несмотря на участие sST2 в патофизиологии ряда заболеваний, продолжают исследования, сосредоточенные на кардиальной патологии, особенно сердечной недостаточности.

Впервые участие рецептора sST2 в острой реакции миокарда при перевязки коронарной артерии у мышей было описано в 2002 г. Weiberg E.O. et al. Было выявлено, что уровень sST2 у людей в конце 1-х суток после острого инфаркта миокарда (ИМ) положительно коррелирует с повышением креатинкиназы ($r=0,41$, $p<0,001$) и отрицательно с фракцией выброса (ФВ) ($p=0,02$) [10]. Дальнейшее изучение sST2 показало, что он экспрессируется кардиомиоцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками у пациентов с острым ИМ и СН в ответ на воспалительный стимул [24–26]. Основным источником циркулирующего sST2 у пациентов с СН полностью не установлен, хотя экстракардиальная продукция преобладает: уровни sST2 при СН на 10% выше в периферической венозной крови по сравнению с коронарным синусом [27]. Всё это требует дальнейшего поиска по выявлению любого ис-

точника и/или молекулярного механизма, вовлеченного в местную и системную продукцию sST2.

sST2 и ремоделирование миокарда

Ремоделирование миокарда определяется как изменение размеров, формы и функции сердечной ткани, вызванные главным образом поражением сердца. Эти изменения влияют на молекулярную, клеточную и интерстициальную структуры сердца, а также на экспрессию генома. Механизм патологического ремоделирования основан на трёх основных паттернах: концентрическом, эксцентрическом и постинфарктном ремоделировании. Ключевым событием вследствие острого ИМ является фиброз, что позволяет рассматривать sST2 как потенциальный предиктор ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), так как его концентрация в пять раз выше в фибробластах миокарда, чем в кардиомиоцитах [25, 28]. Таким образом, на ранней стадии острого ИМ взрывную продукцию sST2, отражающего активацию фибробластов, можно считать многообещающим биомаркером для прогнозирования клинической СН в будущем у пациентов с ишемией миокарда. Группа исследователей предложила стратифицировать пациентов с острым ИМ на 3 группы на основе ранних значений sST2 ($0 < \text{sST2} \leq 37$ нг/мл; $37 < \text{sST2} \leq 72,3$ нг/мл; $\text{sST2} > 72,3$ нг/мл) [29]. Пациенты с ИМ и $\text{sST2} > 72,3$ нг/мл были подвержены значительной активации нейрогормональных и профибротических путей, что вызывало значительное увеличение риска неблагоприятного ремоделирования миокарда и СН. Все эти знания могут быть направлены на персонализацию лечения и подбора препаратов с наиболее выраженным антипролиферативным эффектом у данной группы пациентов. Само по себе повышение уровня sST2 ($\geq 35,0$ нг/мл), взятого сразу после инфаркта миокарда, не является предиктором снижения ФВ ЛЖ или увеличения размера инфаркта ($p=0,2$ и $p=0,53$ соответственно) [30]. Совершено другие тенденции прослеживаются, если оценивать sST2 и параметры, указывающие на неблагоприятное ремоделирование миокарда у пациентов в результате острого ИМ. Особого внимания заслуживают пациенты с микрососудистой обструкцией, которые в большей степени подвержены изменению архитектоники сердечной мышцы в постинфарктном периоде [31], и именно в этой популяции отслеживается наибольшая концентрация sST2 [32]. Если

использовать в качестве критерия ремоделирования ЛЖ увеличение конечного диастолического объёма (КДО) ЛЖ и/или конечного систолического объёма (КСО) ЛЖ через 6 месяцев от даты острого события на 10% [33] или 20% [34], то прослеживается тенденция к способности sST2 прогнозировать ремоделирование ЛЖ (AUC=0,672; 95% ДИ: 0,523–0,799; $P = 0,0344$ и AUC = 0,8; 95% ДИ: 0,5–0,9; $P = 0,002$ соответственно). Обращает на себя внимание то, что повышенный уровень sST2 в этих двух исследованиях показал лучшую корреляцию с ремоделированием ЛЖ, чем N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), который реагирует на гемодинамический стресс в жизнеспособном миокарде [33, 34].

Исследования в этой области не прекращаются, и уже в недавнем наблюдении S. Park et al. были получены противоречивые результаты в способности sST2 прогнозировать неблагоприятное ремоделирование ЛЖ у пациентов с ОКС, подвергшимся ЧКВ. Авторы отметили, что исходно уровень sST2 был выше у пациентов без неблагоприятного ремоделирования (32,05 нг/мл против 23,5 нг/мл, $p < 0,001$), объясняя это тем, что в этой группе чаще назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) /блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРАП) ($p < 0,001$). Однако в течение трёхмесячного периода наблюдения была обнаружена значительная корреляция между sST2 и индексом КДО ЛЖ/КСО ЛЖ ($r = 0,649$; $p < 0,001$, $r = 0,618$; $p < 0,001$ соответственно), но не в изменениях ФВ ЛЖ ($r = -0,132$, $p = 0,204$), что также было отражено в более ранних исследованиях. Определяющим фактором ремоделирования ЛЖ после ОКС послужила разница между исходным уровнем sST2 и трёхмесячным, что отразил многофакторный анализ (отношение шансов (ОШ) 1,24; 95% ДИ: 1,09–1,41; $p = 0,001$) [35].

sST2 и прогноз неблагоприятных событий у пациентов с ОКС

Возможность sST2 прогнозировать неблагоприятный исход и смертность, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), у пациентов с ОКС стали активно изучать с 2008 г. Недостатками первых исследований явилось использование разных тест-систем, а также отсутствие единого нижнего порога для определения биомаркера. Ещё одной особенностью ранних исследований было то, что оценивался не отдельно sST2, а полностью белок ST2, который включает как трансмембранную, так и

растворимую формы. Eggers et al. указывают, что ST2 не зависит от сопутствующих ССЗ или факторов риска, включая возраст, диабет или функцию почек, и может быть использован в качестве предиктора летального исхода в течение года у пациентов с инфарктом миокарда без подъёма сегмента ST (ИМбпST) (ОШ 2,3; 95% ДИ: 1,1–4,6; $p = 0,03$). Однако после дополнительной поправки на биомаркеры, такие как BNP, он теряет свой прогностический потенциал [36]. Несколько позже коллектив авторов целенаправленно исследовал растворимую форму ST2 у пациентов с острой СН [37]. Так же, как и в предыдущем исследовании, sST2 был связан с высоким риском шестимесячной смертности или повторной госпитализации, при этом sST2 и BNP имели схожие значения, но опять же наилучшее значение было достигнуто при совместном использовании двух биомаркеров [37].

Sabatine et al., проведя серию исследований, измеряли как основной белок ST2, так и его растворимую форму на исходном уровне у пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST), включённых в исследования CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 28), TIMI 14 (Thrombolysis In Myocardial Infarction 14) и ENTIRE-TIMI 23 (Enoxaparin and TNK-tPA With or Without GPIIb/IIIa Inhibitor as Reperfusion Strategy in STEMI -TIMI 23). Они обнаружили, что повышенное значение ST2 было сильным предиктором неблагоприятного исхода и смерти от ССЗ или СН до 30 дней (95% ДИ: 1,67–3,53; $p < 0,001$), при этом значения sST2 имели прогностическую ценность, не зависящую от традиционных лабораторных биомаркеров, таких как NT-proBNP [38]. Прогностическая роль в отношении смертности сохранялась и через 30 дней (ОШ 1,77; 95% ДИ: 1,01–3,12; $p = 0,047$), при этом повышение sST2 наблюдалось в течение первых суток и было максимальным через 12 часов, но даже после 12 часов уровни ST2 были независимо связаны со смертностью пациентов через 30 дней ($p < 0,001$) [39]. В более поздних исследованиях, когда в качестве реперфузионной терапии пациентам с ИМпST применялось первичное ЧКВ, также было отмечено, что повышенный базовый уровень sST2 ($\geq 58,7$ нг/мл) может быть полезен для прогнозирования серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE), особенно смертности (ОШ: 5,01; 95% ДИ: 1,02–16,30; $p = 0,048$) [40].

Прогностическая роль sST2 также была отражена Kohli P. et al. у 6560 пациентов с ИМбпST после тромболитической терапии (ТЛТ) в рамках плацебо-контролируемого исследования MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Rano-

lazine for Less Ischemia in the Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36). Кроме того, пациенты с исходным значением sST2 > 35 нг/л имели более высокий риск возникновения или ухудшения СН (ОШ 3,03; 95% ДИ: 1,98–4,64; $p < 0,001$) и сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 1,96; 95% ДИ: 1,40–2,74; $p < 0,001$), начиная с 30-го дня. Такая прогностическая тенденция риска ССЗ или СН через 30 дней и 1 года сохранялась при добавлении в модель других биомаркеров, таких как сердечный тропонин и BNP (ОШ 1,67; 95% ДИ: 1,32–2,11; $p < 0,0001$ через 30 дней и ОШ 1,67; 95% ДИ: 1,32–2,11; $p < 0,0001$ через 1 год) [41]. В более поздних исследованиях среди пациентов с ИМбпST после ЧКВ практически схожее пороговое значение sST2 ($> 34,2$ нг/мл) также имело хороший прогностический потенциал в течение 1 года (площадь под кривой (AUC) 0,84; 95% ДИ: 0,75–0,93; $p < 0,001$) с чувствительностью 72% и специфичностью 84% и независимо предсказывало серьёзные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события (MACE) (отношение угроз (ОУ) 10,22; 95% ДИ: 4,05–25,7; $p < 0,001$) [42].

Эффективность мультимаркерной стратегии, сочетающей sST2, NT-proBNP и шкалу риска Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), для прогнозирования смертности на 30-й день, в сравнении с использованием только одного маркера ($p = 0,01$) среди 677 пациентов, поступивших в отделение кардиореанимации, была отражена в работе Dhillon et al. Кровь у исследуемых брали на 3–5-е сутки после индексного события, а прогностическая ценность сохранялась в течение 1 года и более [43]. Достаточно сочетание как минимум двух маркеров (sST2 и NT-proBNP), чтобы повысить их диагностическую значимость в развитии ранних осложнений в период индексной госпитализации у пациентов с ИМпST, перенесших первичное ЧКВ (AUC 0,89; ОШ 1,92; 95% ДИ: 1,7–3,2; $P = 0,004$) [44]. Также в долгосрочной перспективе их сочетание (среднее значение sST2 $> 75,8$ нг/мл; ОУ 2,098; 95% ДИ 1,008–4,367; $p = 0,048$ и среднее значение NT-proBNP > 400 пг/мл; ОУ 2,606; 95% ДИ: 1,086–6,257; $p = 0,032$ соответственно) независимо предсказывало MACE в течение года (ОУ 7,93; 95% ДИ: 2,97–20,38; $p < 0,001$) [45].

В указанных публикациях прослеживается только положительная роль диагностической ценности sST2 у пациентов с ОКС, что подтверждает опубликованный метаанализ 2020 г., который включал оценку долгосрочного прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с помощью растворимого белка подавления онкогенности 2. Всего было проанализировано 22 статьи, среди которых 17 — с ОКС.

В этом исследовании повышенные исходные уровни sST2 у пациентов с ИБС были положительно связаны с более высоким долгосрочным риском МАСЕ (ОУ: 1,42; 95% ДИ: 1,09–1,76), смертностью от всех причин (ОУ: 2,00; 95% ДИ: 1,54–2,46), сердечно-сосудистой смертью (ОУ: 1,42; 95% ДИ: 1,15–1,68) и СН (ОУ: 2,41; 95% ДИ: 1,87–2,94), но не ИМ (ОУ: 1,15; 95% ДИ: -0,73–3,04). Более того, анализ подгрупп показал, что прогностическая ценность sST2 не была подтверждена в когорте без ОКС (ОУ: 1,09, 95% ДИ: 0,87–1,30) [46].

Похожие результаты были получены в другом метаанализе, где оценивалось прогностическое значение концентрации sST2 для смертности от всех причин, СН и МАСЕ в течение 1 месяца после госпитализации и во время последующего наблюдения. Сроки наблюдения варьировались от 1 месяца до 5 лет. Более высокая исходная концентрация sST2 в качестве непрерывных переменных предсказывает повышенный риск смертности от всех причин (относительный риск (ОР): 3,16, $p = 0,002$), случаев СН (ОР: 1,48, $p < 0,001$) и МАСЕ (ОР: 1,47, $p < 0,001$) в течение 1 месяца после госпитализации. Кроме того, более высокая исходная концентрация sST2 в качестве непрерывных переменных предсказывает повышенный риск смертности от всех причин (ОР: 2,20, $p < 0,001$), событий СН (ОР: 1,39, $p < 0,001$) и МАСЕ (ОР: 1,53, $p < 0,001$) [47].

Однако в июле 2021 г. был опубликован крупный метаанализ 16 исследований с противоречивыми результатами в отношении диагностической ценности sST2 при ССЗ. В результате не было получено статистических различий в уровнях sST2 в сыворотке между группами ИМ и ИБС по сравнению с соответствующими контрольными группами (95% ДИ: 0,00–1,16; $p = 0,05$ и 95% ДИ: -0,22–0,55; $p = 0,40$ соответственно). Возможно, повышение значимого уровня исследуемого биомаркера у пациентов с острым ИМ не наблюдалось по двум причинам. Первая причина — взятие образцов крови вскоре после острого события, а процессы ремоделирования, происходящие после ИМ, начинаются по прошествии 72 часов [48]. Вторая — использование разных тест-систем, что может вызвать значительную неоднородность и ослабить статистическую мощность метаанализа [49].

Несколько позже был опубликован другой метаанализ 77 исследований (62075 участников), оценивающий роль циркулирующего IL-33 и/или sST2 при ССЗ, таких как инсульт, ИМ, СН, фибрилляция предсердий, ИБС и артериальная гипертензия. Так же, как и в предыдущем метаанализе, не было выявлено различий в уровнях sST2 у пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой: стандартизованное среднее

различие (SMD) 0,033; 95% ДИ: -0,197–0,264; $p = 0,778$, $I^2 = 16,127$. Но при анализе исследований с ОКС (общий размер выборки — 1153) было установлено, что у данных пациентов был более высокий уровень sST2 по сравнению с контрольной группой: SMD 0,92; 95% ДИ: 0,632–1,208; $p < 0,0001$, $I^2 = 77,797$. Также растворимый ST2 имел более сильную связь с риском смертности от всех причин при ОКС (ОУ 2,207; 95% ДИ: 1,160–4,198; $p = 0,016$, $I^2 = 95,661$), чем при СН (ОУ 1,425; 95% ДИ 1,268–1,601; $p < 0,0001$, $I^2 = 92,276$) [50]. В опубликованном авторами документе не указывается, какие тест-системы были использованы в исследованиях и на какой день проводился забор крови у пациентов с ОКС для определения уровня sST2. Также авторы отметили, что большинство исследований имело высокую гетерогенность (значение I^2 более 50%).

В настоящее время уделяется большое внимание именно серийному изучению динамики sST2. Так в 2022 г. были опубликованы результаты исследования случай-контроль, проведённого в Нидерландах на базе отделения кардиологии университетского медицинского центра Гронингена. Особенностью исследования явилось серийное (в среднем 8 серийных образцов) изучение динамики sST2 у пациентов, поступивших по поводу ОКС. Конечными точками были повторный ОКС или сердечно-сосудистая смерть. Всего в исследование было включено 174 пациента, среди которых у 36 были достигнуты конечные точки. В результате проведённого исследования было показано, что пациенты с постоянно повышенными концентрациями sST2 имеют более высокий риск фатального или нефатального повторного ОКС в течение одного года наблюдения ($p = 0,052$ среднее значение 33,7 нг/мл против 29,6 нг/мл) [51].

sST2 и прогноз неблагоприятных событий у пациентов с ОКС и сопутствующей патологией

Как уже было ранее отмечено, ST2 не является полностью кардиоспецифическим маркером, его концентрация возрастает при воспалительных и инфекционных заболеваниях, а также при онкопатологии [52], что ограничивает его прогностический потенциал у определенной категории пациентов. На сегодняшний день имеются данные, что высокий уровень sST2 является предиктором МАСЕ, включающей смертность, повторную госпитализацию, нестабильную стенокардию, повторный ИМ и инсульт у пациентов с ОКС в независимости от наличия сахарного диабета (ОУ 5,8; $p = 0,032$). Пациен-

ты с ОКС без упоминания о сахарном диабете с высоким уровнем sST2 имели более низкую выживаемость (MACE ($p=0,004$)) и смертность ($p=0,016$). Пациенты с ОКС, страдающие сахарным диабетом с повышенным уровнем sST2, также продемонстрировали более низкую выживаемость (MACE ($p=0,006$)) и смертность ($p=0,048$) [53]. Имеется тенденция к более высоким значениям sST2 среди пожилых пациентов (ОУ 0,107; 95% ДИ: 0,012–0,969; $p=0,047$) [54]. Это противоречит ранее опубликованным результатам — отсутствию связи между степенью повышения sST2 и возрастом, индексом массы тела, уровнем гемоглобина, наличия фибрилляции предсердий [55]. Всё это оставляет актуальным дальнейшее изучение роли сопутствующей патологии и других факторов на уровень sST2 в сыворотке крови.

sST2 как маркер многососудистого поражения и возможных осложнений ЧКВ

Маркер sST2, имея высокую корреляцию с маркерами хронического воспаления (hs-CRP и IL-6), может отражать наличие хронического воспаления в патофизиологии атеросклероза [56]. Означает ли это наличие корреляции между уровнем изучаемого биомаркера и многососудистым поражением или нестабильностью атеросклеротической бляшки? Для того, чтобы ответить на этот вопрос, исследования в этой области продолжаются, а результаты не всегда однозначны.

Недавнее исследование, проведенное Zhang et al., продемонстрировало, что у пациентов с ОКС уровни sST2 в сыворотке были выше, чем у пациентов со стабильной стенокардией ($21,657 \pm 12,786$ и $17,330 \pm 7,232$ соответственно, $p=0,013$), в то же время не было обнаружено корреляционных связей между sST2 и тяжестью стеноза, измеренного по шкале Gensini, что позволяет предположить потенциальную связь sST2 с нестабильностью атеросклеротической бляшки [57]. В более ранних исследованиях Dieplinger et al. также пришли к выводу, что уровни sST2 не связаны с ангиографической тяжестью стеноза коронарных артерий [58].

Тогда Luo et al. дополнительно исследовали корреляцию между уровнем sST2 в сыворотке и уязвимостью коронарных бляшек путём оценки их компонентов у пациентов с ИМбпСТ или нестабильной стенокардией с помощью стандартной коронарной компьютерной томографической ангиографии (ККТ) и коронарной ангиографии. Для количественного определения коронарных бляшек использовали полуавтоматическое программное обеспечение (QAngioCT, Medis). Корреляционный анализ показал, что уровни sST2 в сыворотке положительно коррелировали с объёмом некротического ядра ($r=0,323$, $P<0,001$), но отрицательно коррелировали с плотным кальцием ($r=-0,208$, $P=0,007$). Кроме того, у пациентов с точечной кальцификацией бляшек уровни sST2 в сыворотке были выше, чем у пациентов с крупной кальцификацией ($26,06 \pm 16,54$ против $17,55 \pm 7,65$ нг/мл, $P=0,002$). Таким образом, высокий уровень sST2 в сыворотке коррелировал с уязвимостью бляшек [59].

В 2019 г. впервые стали обсуждать возможности sST2 в прогнозировании осложнений у пациентов с ИМ после ЧКВ. Одним из таких осложнений является феномен невосстановленного кровотока («no-reflow»), который является независимым предиктором неблагоприятного прогноза, в том числе летального исхода. Этиология этого феномена обусловлена множественными факторами, включая эндотелиальное повреждение микроциркуляторного русла во время реперфузии. Этот феномен был обнаружен среди пациентов с ИМбпСТ после эндоваскулярного лечения в группе с исходным sST2 $> 27,8$ нг/мл (AUC, 0,662; 95% ДИ: 0,53–0,79; $p=0,015$) с чувствительностью 66,7% и специфичностью 65,2%, что сохраняется после корректировки смешанных факторов (ОШ 3,802; 95% ДИ: 1,03–14,11; $P=0,046$) [42]. Аналогичные результаты можно наблюдать среди пациентов с ИМпСТ после ЧКВ, при этом более низкое пороговое значение sST2 (11,6 нг/мл) ассоциировалось с феноменом «no-reflow» ($14,2 \pm 4,6$ против $11,3 \pm 5,0$, $p=0,003$). После корректировки смешанных факторов было обнаружено, что нахождение в группе с повышенным уровнем sST2 было одним из независимых предикторов «no-reflow» (ОШ 2,741; 95% ДИ: 1,433–5,244; $p=0,002$) [60].

sST2 и возможности патогенетического лечения

Среди возможных перспектив можно говорить о модуляции лекарственными препаратами сигнального пути интерлейкина (IL)-1 β и IL-33/sST2. IL-1 β может индуцировать экспрессию sST2, ускоряя прогрессирование сердечной недостаточности после острого ИМ. Учёные в экспериментальных исследованиях используют препараты, которые снижают уровни sST2, тем самым подавляя фиброз в миокарде. Так, в двух независимых экспериментальных исследованиях было выявлено, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) могут улучшать

функцию ЛЖ за счёт снижения экспрессии IL-1 β и sST2 [61], а также усиления передачи сигналов IL-33/ST2 с более низкой экспрессией sST2 [62]. Одной из особенностей АМКР является то, что они не влияют на активацию IL-33 [62], тем самым не препятствуя кардиопротективной функции IL-33/ST2L. На сегодняшний день отсутствуют клинические исследования, и мы можем только предполагать благоприятную роль АМКР. Результаты ретроспективных исследований, подтверждают, что среди пациентов, получающих лечение СН такими препаратами, как иАПФ, БРА, бета-блокаторами, а также АМКР, обнаруживаются более низкие концентрации sST2 [63, 64]. Среди пациентов с изначально повышенной концентрацией sST2, терапия титрования до максимально допустимых доз бета-блокаторами благоприятно отразилась на показателях смертности [65]. Необходимы дальнейшие исследования в этой области, для подтверждения клинического использования sST2 в терапии, адаптированной к биомаркерам.

Заключение

Таким образом, можно говорить о том, что как базовое, так и серийное повышение sST2 является предиктором неблагоприятных исходов среди пациентов с ОКС и способно прогнозировать ремоделирование ЛЖ среди таких пациентов. Ознакомившись с проведёнными исследованиями, можно предположить, что sST2 способен дополнительно отражать воспаление, фиброз и ремоделирование миокарда, вероятно, посредством путей, отличных от тех, которые обнаруживаются стандартными маркерами. Тем не менее, необходимо провести крупномасштабные исследования для сравнения sST2 с другими биомаркерами, выявить взаимодополняющие биомаркеры, способные в большей степени определить прогноз среди таких пациентов.

На сегодняшний день так и не определено точное пороговое значение sST2 у пациентов с ОКС, так как в большинстве исследований используется рекомендуемое значение для паци-

ентов с СН — 35 нг/мл (чувствительность — 72%, специфичность — 84%). Поэтому вопрос о том, можем ли мы применять 35 нг/мл в качестве оптимальной стратификации риска для пациентов с ОКС, является направлением для дальнейшего изучения.

Бесспорно, важным остаётся необходимость использования единых тест-систем для определения sST2 в сыворотке крови с целью сопоставления полученных результатов и применения их на практике. Кроме того, так и не определён оптимальный временной вариант для взятия анализов у пациентов с ОКС, что создает трудности в интерпретации полученных результатов и сравнении уже имеющихся исследований.

Если говорить о возможности использования sST2 как маркера нестабильности атеросклеротической бляшки, то тут не было получено однозначных результатов. Luo et al. рассматривают sST2, как важный воспалительный фактор, который оказывает провоспалительное действие и регулирует патогенез атеросклероза, особенно формирование некротического ядра, которое, в свою очередь, тесно коррелирует с уязвимостью бляшек. Однако исследование имело некоторые ограничения. Во-первых, оно носило наблюдательный характер и проводилось в одном центре. Во-вторых, анализировались только суррогатные, а не клинические конечные точки из-за относительно небольшого размера выборки. Таким образом, патофизиологические эффекты sST2 на уязвимость бляшек остаются в значительной степени неизвестными, что требует дальнейших исследований.

Неоднократное упоминание, что уровень sST2 подвержен динамическому уменьшению в ответ на патогенетическое лечение сердечной недостаточности, заставляет задуматься о возможности использования этого биомаркера в качестве руководства по лечению СН, но на сегодняшний день, накопленный опыт достаточно мал и требует дальнейших исследований в этой области.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Lippi G, Franchini M, Cervellin G. Diagnosis and management of ischemic heart disease. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(2):202-13. doi: 10.1055/s-0032-1333543
2. Cervellin G, Mattiuzzi C, Bovo C, Lippi G. Diagnostic algorithms for acute coronary syndrome-is one better than another? *Ann Transl Med.* 2016;4(10):193. doi: 10.21037/atm.2016.05.16
3. Manzano-Fernández S., Mueller T., Pascual-Figal D., Truong QA, Januzzi JL. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2011;107(2):259-67. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.09.011
4. Weinberg EO, Shimp M, Hurwitz S, Tominaga S, Rouleau JL, Lee RT. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation.* 2003;107(5):721-6. doi: 10.1161/01.cir.0000047274.66749.fe

5. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(18):1458-65. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.042
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e161. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509
7. Writing Committee, Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(6):772-810. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.022
8. Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS Lett*. 1989;258(2):301-4. doi: 10.1016/0014-5793(89)81679-5
9. Werenskiold AK, Hoffmann S, Klemenz R. Induction of a mitogen-responsive gene after expression of the Ha-ras oncogene in NIH 3T3 fibroblasts. *Mol Cell Biol*. 1989;9(11):5207-14. doi: 10.1128/mcb.9.11.5207-5214.1989
10. Weinberg EO, Shimp M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106(23):2961-6. doi: 10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9
11. Iwahana H, Yanagisawa K, Ito-Kosaka A, Kuroiwa K, Tago K, Komatsu N, et al. Different promoter usage and multiple transcription initiation sites of the interleukin-1 receptor-related human ST2 gene in UT-7 and TM12 cells. *Eur J Biochem*. 1999;264(2):397-406. doi: 10.1046/j.1432-1327.1999.00615.x
12. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(10):827-40. doi: 10.1038/nrd2660
13. Kokkoz Ç, Bilge A, Irik M, Dayangaç HI, Hayran M, Akarca FK, et al. Prognostic value of plasma ST2 in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Türk J Emerg Med*. 2018;18(2):62-66. doi: 10.1016/j.tjem.2018.01.003
14. Demyanets S, Kaun C, Pentz R, Krychtiuk KA, Rauscher S, Pfaffenberger S, et al. Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;60:16-26. doi: 10.1016/j.yjmcc.2013.03.020
15. Lu J, Kang J, Zhang C, Zhang X. The role of IL-33/ST2L signals in the immune cells. *Immunol Lett*. 2015;164(1):11-7. doi: 10.1016/j.imlet.2015.01.008
16. Lu DP, Zhou XY, Yao LT, Liu CG, Ma W, Jin F, et al. Serum soluble ST2 is associated with ER-positive breast cancer. *BMC Cancer*. 2014;14:198. doi: 10.1186/1471-2407-14-198
17. Wang C, Chen Z, Bu X, Han Y, Shan S, Ren T, et al. IL-33 signaling fuels outgrowth and metastasis of human lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;479(3):461-468. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.09.081
18. Zhang Y, Davis C, Shah S, Hughes D, Ryan JC, Altomare D, et al. IL-33 promotes growth and liver metastasis of colorectal cancer in mice by remodeling the tumor microenvironment and inducing angiogenesis. *Mol Carcinog*. 2017;56(1):272-287. doi: 10.1002/mc.22491
19. Boga S, Alkim H, Koksar AR, Ozagari AA, Bayram M, Tekin Neijmann S, et al. Serum ST2 in inflammatory bowel disease: a potential biomarker for disease activity. *J Invest Med*. 2016;64(5):1016-24. doi: 10.1136/jim-2016-000062
20. Pei C, Barbour M, Fairlie-Clarke KJ, Allan D, Mu R, Jiang HR. Emerging role of interleukin-33 in autoimmune diseases. *Immunology*. 2014;141(1):9-17. doi: 10.1111/imm.12174
21. Hur M, Kim H, Kim HJ, Yang HS, Magrini L, Marino R, et al. Soluble ST2 has a prognostic role in patients with suspected sepsis. *Ann Lab Med*. 2015;35(6):570-7. doi: 10.3343/alm.2015.35.6.570
22. Kim H, Hur M, Moon HW, Yun YM, Di Somma S; GREAT Network. Multi-marker approach using procalcitonin, presepsin, galectin-3, and soluble suppression of tumorigenicity 2 for the prediction of mortality in sepsis. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):27. doi: 10.1186/s13613-017-0252-y
23. De la Fuente M, MacDonald TT, Hermoso MA. The IL-33/ST2 axis: Role in health and disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26(6):615-23. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.017
24. Tyminińska A, Kapton-Cieślicka A, Ozierański K, Budnik M, Wancierz A, Sypień P, et al. Association of galectin-3 and soluble ST2 with in-hospital and 1-year outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Pol Arch Intern Med*. 2019;129(11):770-780. doi: 10.20452/pamw.15030
25. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 2007;117(6):1538-49. doi: 10.1172/JCI30634
26. Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, Riccardi R, Di Nunzio D, Moncelli M, et al. A novel cardiac bio-marker: ST2: a review. *Molecules*. 2013;15314-15328 doi: 10.3390/molecules181215314
27. Truong QA, Januzzi JL, Szymonifka J, Thai WE, Wai B, Laverdier Z, et al. Coronary sinus biomarker sampling compared to peripheral venous blood for predicting outcomes in patients with severe heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy: the BIOCRT study. *Heart Rhythm*. 2014;11(12):2167-75. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.07.007
28. Dattagupta A, Immaneni S. ST2: Current status. *Indian Heart J*. 2018;70 Suppl 1(Suppl 1):S96-S101. doi: 10.1016/j.ihj.2018.03.001
29. Jenkins WS, Roger VL, Jaffe AS, Weston SA, AbouEzzedine OF, Jiang R, et al. Prognostic Value of Soluble ST2 After Myocardial Infarction: A Community Perspective. *Am J Med*. 2017;130(9):1112.e9-1112.e15. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.02.034
30. van der Velde AR, Lexis CP, Meijers WC, van der Horst IC, Lipsic E, Dokter MM, et al. Galectin-3 and sST2 in prediction of left ventricular ejection fraction after myocardial infarction. *Clin Chim Acta*. 2016;452:50-7. doi: 10.1016/j.cca.2015.10.034
31. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(8):765-72. doi: 10.1161/01.cir.97.8.765
32. Weir RA, Miller AM, Murphy GE, Clements S, Steedman T, Connell JM, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):243-50. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.047
33. Petyunina VO, Kopytsya PM, Berezin AE. Elevated levels of circulating soluble ST2 at discharge predict late adverse ventricular remodeling in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Biomed Res Ther*. 2018;5(12):2863-2875. doi: 10.15419/bmrat.v5i12.505
34. Kercheva M, Ryabova T, Gusakova A, Suslova TE, Ryabov V, Karpov RS. Serum Soluble ST2 and Adverse Left Ventricular Remodeling in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin Med Insights Cardiol*. 2019;13:1179546819842804. doi: 10.1177/1179546819842804
35. Park S, Kim IC, Kim H, Cho YK, Lee CH, Hur SH. Ability of soluble

- ST2 to predict left ventricular remodeling in patients with acute coronary syndrome. *Heart Vessels*. 2022;37(2):173-183. doi: 10.1007/s00380-021-01905-z
36. Eggers KM, Armstrong PW, Califf RM, Simoons ML, Venge P, Wallentin L, et al. ST2 and mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2010;159(5):788-94. doi: 10.1016/j.ahj.2010.02.022
37. Friões F, Lourenço P, Laszczynska O, Almeida PB, Guimarães JT, Januzzi JL, et al. Prognostic value of sST2 added to BNP in acute heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(6):491-9. doi: 10.1007/s00392-015-0811-x
38. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, MacGillivray C, Guo W, Bode C, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal pro-hormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117(15):1936-44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728022
39. Shimp M, Morrow DA, Weinberg EO, Sabatine MS, Murphy SA, Antman EM, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109(18):2186-90. doi: 10.1161/01.CIR.0000127958.21003.5A
40. Liu X, Hu Y, Huang W, Zhang G, Cao S, Yan X, et al. Soluble ST2 for Prediction of Clinical Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Primary PCI. *Int Heart J*. 2019;60(1):19-26. doi: 10.1536/ihj.18-020
41. Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, Kudinova AY, Scirica BM, Sabatine MS, et al. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial. *Clin Chem*. 2012;58(1):257-66. doi: 10.1373/clinchem.2011.173369
42. Zhang Q, Hu M, Ma S. Association of Soluble Suppression of Tumorigenicity with No-Reflow Phenomenon and Long-Term Prognosis in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome after Percutaneous Coronary Intervention. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28(12):1289-1297. doi: 10.5551/jat.59832
43. Dhillon OS, Narayan HK, Khan SQ, Kelly D, Quinn PA, Squire IB, et al. Pre-discharge risk stratification in unselected STEMI: is there a role for ST2 or its natural ligand IL-33 when compared with contemporary risk markers? *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2182-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.073
44. Barbarash O, Gruzdeva O, Uchasova E, Dyleva Y, Belik E, Akbasheva O, et al. Prognostic Value of Soluble ST2 During Hospitalization for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Ann Lab Med*. 2016;36(4):313-9. doi: 10.3343/alm.2016.36.4.313
45. Yu J, Oh PC, Kim M, Moon J, Park YM, Lee K, et al. Improved early risk stratification of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention using a combination of serum soluble ST2 and NT-proBNP. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182829. doi: 10.1371/journal.pone.0182829
46. Liu N, Hang T, Gao X, Yang W, Kong W, Lou Q, et al. The association between soluble suppression of tumorigenicity-2 and long-term prognosis in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238775. doi: 10.1371/journal.pone.0238775
47. Gu L, Li J. Short-term and long-term prognostic value of circulating soluble suppression of tumorigenicity-2 concentration in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2019;39(6):BSR20182441. doi: 10.1042/BSR20182441
48. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*. 2000;101(25):2981-8. doi: 10.1161/01.cir.101.25.2981
49. Zhang T, Xu C, Zhao R, Cao Z. Diagnostic Value of sST2 in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:697837. doi: 10.3389/fcvm.2021.697837
50. Sun Y, Pavey H, Wilkinson I, Fisk M. Role of the IL-33/ST2 axis in cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(11):e0259026. doi: 10.1371/journal.pone.0259026
51. van den Berg VJ, Vroegindewey MM, Umans VA, van der Harst P, Asselbergs FW, Akkerhuis KM, et al. Persistently elevated levels of sST2 after acute coronary syndrome are associated with recurrent cardiac events. *Biomarkers*. 2022;1-6. doi: 10.1080/1354750X.2022.2032350. Epub ahead of print. PMID: 35078373
52. Magnussen C, Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *J Intern Med*. 2018;283(6):530-543. doi: 10.1111/joim.12756
53. Jha D, Goenka L, Ramamoorthy T, Sharma M, Dhandapani VE, George M. Prognostic role of soluble ST2 in acute coronary syndrome with diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(9):e12994. doi: 10.1111/eci.12994
54. Goenka L, Jha D, Sharma M, Dhandapani VE, George M. Factors which Influence the Levels of ST-2, Galectin-3 and MMP-9 in Acute Coronary Syndrome. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2020;20(1):64-73. doi: 10.2174/1871529X19666190719104005
55. Gruson D, Lepoutre T, Ahn SA, Rousseau MF. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2014;172(1):250-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.101
56. Pfetsch V, Sanin V, Jaensch A, Dallmeier D, Mons U, Brenner H, et al. Increased Plasma Concentrations of Soluble ST2 Independently Predict Mortality but not Cardiovascular Events in Stable Coronary Heart Disease Patients: 13-Year Follow-up of the KAROLA Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(2):167-177. doi: 10.1007/s10557-017-6718-1
57. Zhang Y, Fan Z, Liu H, Ma J, Zhang M. Correlation of plasma soluble suppression of tumorigenicity-2 level with the severity and stability of coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis*. 2020;31(7):628-635. doi: 10.1097/MCA.0000000000000851
58. Dieplinger B, Egger M, Haltmayer M, Kleber ME, Schrnagl H, Silbernagel G, et al. Increased soluble ST2 predicts long-term mortality in patients with stable coronary artery disease: results from the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *Clin Chem*. 2014;60(3):530-40. doi: 10.1373/clinchem.2013.209858
59. Luo G, Qian Y, Sheng X, Sun J, Wu Z, Liao F, et al. Elevated Serum Levels of Soluble ST2 Are Associated With Plaque Vulnerability in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:688522. doi: 10.3389/fcvm.2021.688522
60. Somuncu MU, Akgun T, Cakir MO, Akgun F, Serbest NG, Karakurt H, et al. The Elevated Soluble ST2 Predicts No-Reflow Phenomenon in ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(11):970-978. doi: 10.5551/jat.48413
61. Chen B, Geng J, Gao SX, Yue WW, Liu Q. Eplerenone Modulates Interleukin-33/sST2 Signaling and IL-1 β in Left Ventricular Systolic Dysfunction After Acute Myocardial Infarction. *J Interferon Cytokine Res*. 2018;38(3):137-144. doi: 10.1089/jir.2017.0067
62. Lax A, Sanchez-Mas J, Asensio-Lopez MC, Fernandez-Del Palacio MJ, Caballero L, Garrido IP, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists modulate galectin-3 and interleukin-33/ST2 signaling in left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction. *JACC Heart Fail*. 2015;3(1):50-58. doi: 10.1016/j.jchf.2014.07.015
63. Januzzi JL, Pascual-Figal D, Daniels LB. ST2 testing for chronic heart failure therapy monitoring: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol*. 2015;115(7 Suppl):70B-5B. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.044

64. Maisel A, Xue Y, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Jaarsma T, Pang PS, et al. Effect of spironolactone on 30-day death and heart failure rehospitalization (from the COACH Study). *Am J Cardiol.* 2014;114(5):737-42. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.05.062. Erratum in: *Am J Cardiol.* 2014;114(10):1628. PMID: 25129066
65. Gaggin HK, Motiwala S, Bhardwaj A, Parks KA, Januzzi JL Jr. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and β -blocker therapy in chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(6):1206-13. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000457

Информация об авторах

Валерия Игоревна Фетисова, аспирант кафедры терапии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-кардиолог кардиологического отделения №2 для больных с инфарктом миокарда ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0003-1468-5074, valmel93@ya.ru.

Алим Муратович Намиток, к.м.н., заведующий кардиологическим отделением №2 для больных с инфарктом миокарда ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0002-5866-506X, namitokov.alim@gmail.com.

Ирина Валерьевна Гилевич, к.м.н., ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий лабораторией ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0002-9766-1811, giliv@list.ru.

Елена Дмитриевна Космачёва, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по лечебной работе ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», ORCID: 0000-0001-8600-0199, kosmachova_h@mail.ru.

Information about the authors

Fetisova Valeria Igorevna, postgraduate student of the Department of Therapy No. 1 of the Kuban State Medical University, cardiologist of the Emergency cardiology department No. 2 of the Scientific Research Institute - Regional Clinical Hospital No.1 named after. prof. S.V. Ochapovsky. Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0003-1468-5074 e-mail: valmel93@ya.ru.

Namitokov Alim Muratovich, Cand. Sci. (Med.), Head of Emergency cardiology department No. 2 of the Scientific Research Institute - Regional Clinical Hospital No.1 named after. prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0002-5866-506X e-mail: namitokov.alim@gmail.com.

Gilevich Irina Valeryevna, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Oncology with the course of thoracic Surgery of the Kuban State Medical University, Head of the Laboratory of the Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No.1 named after. prof. S.V. Ochapovsky. Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0002-9766-1811 e-mail: giliv@list.ru.

Kosmacheva Elena Dmitrievna, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No.1 named after. prof. S.V. Ochapovsky. Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0001-8600-0199 e-mail: kosmachova_h@mail.ru.

Получено / Recived: 04.04.2023

Принято к печати / Accepted: 24.05.2023