



Relationship between ST2 level and morphofunctional changes in decompensation of chronic heart failure

Timur ABDULLAEV¹, Humoyun GULOMOV², Igor TSOY³, Adolat ZIYAEVA⁴

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

ARTICLE INFO

Article history:

Received February 2021

Received in revised form

28 February 2022

Accepted 20 March 2022

Available online

15 April 2022

ABSTRACT

This article discusses the role of the modern soluble biomarker ST2 in decompensated chronic heart failure. The relationship between the course of chronic heart failure and the level of ST2 concentration was analyzed.

2181-1415/© 2022 in Science LLC.

DOI: <https://doi.org/10.47689/2181-1415-vol3-iss3/S-pp452-460>

This is an open access article under the Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru>)

Keywords:

heart failure,
soluble ST2,
myocardial remodeling.

Сурункали юрак етишмовчилиги декомпенсациясида эрувчан ST2 биомаркери миқдори ва морфофункционал ўзгаришлар орасидаги ўзаро боғлиқлик

АННОТАЦИЯ

Ушбу мақолада декомпенсацияланган сурункали юрак етишмовчилигида замонавий биомаркер-эрувчан ST2нинг аҳамияти хақида баён қилинган. Сурункали юрак етишмовчилиги кечиши ва ST2 концентрацияси даражаси ўртасидаги боғлиқлик таҳлил қилинган.

¹ Doctor of medical sciences, professor, head of the department of Heart failure and non-coronary myocardial diseases, Republican specialized scientific and practical medical center for cardiology, Tashkent, Uzbekistan

² Junior researcher, department of Heart failure and non-coronary myocardial diseases, Republican specialized scientific and practical medical center for cardiology, Tashkent, Uzbekistan

³ Candidate of medical sciences, leading researcher, department of Heart failure and non-coronary myocardial diseases, Republican specialized scientific and practical medical center for cardiology, Tashkent, Uzbekistan

⁴ Candidate of medical sciences, head of the laboratory department, Republican specialized scientific and practical medical center for cardiology, Tashkent, Uzbekistan

Взаимосвязь между уровнем ST2 и морфофункциональными изменениями при декомпенсации хронической сердечной недостаточности

АННОТАЦИЯ

Ключевые слова:

сердечная
недостаточность,
растворимый ST2,
ремоделирование
миокарда.

В данной статье обсуждается роль современного растворимого биомаркера ST2 при декомпенсированной хронической сердечной недостаточности. Проанализирована взаимосвязь между течением хронической сердечной недостаточности и уровнем концентрации ST2.

ДОЛЗАРБЛИГИ

Сўнгги йилларда мутахассислар юрак етишмовчилигини ўрганиш доирасида касалликнинг диагностикасида, прогнозни аниқлашда ва даволаш эффективлигини баҳолашда биомаркерлардан фойдаланишга катта эътибор қаратишмоқда. Халқаро хамжамият тавсияларига кўра, ЮЕ диагностикасида натрийуретик пептиддан (НУП) мунтазам фойдаланиш арсеналига мустаҳкам кирди. Шу ўринда, НУП билан бир қаторда, янги биомаркерларнинг потенциал эффективлиги хам кўрсатиб берилди. Шулардан бири ўсиш омили ST2 ҳисобланади. ST2нинг аҳамияти биринчи марта астма, ўпка фибрози, ревматоид артрит, коллаген томир касалликлари, сепсис, травма, хавфли ўсмалар, фибропролифератив касалликлар, гелминтозлар, яраги колит ва бошқалар каби иммунологик касалликлар ва касалликларга оид тадқиқотларда кўрсатилди [1, 2, 3].

ЮЕ декомпенсацияси кузатилган bemорлар гурухида ЮЕ сабабли қайта касалхонага ётқизиш ва ўлим хавфи юқори. Беморларнинг ушбу гурухида йил давомида ўлим даражаси, турли муаллифларнинг фикрига кўра, 17,4% дан 23,7% гача, касалхонада ўлимни ҳисобга олинганда 29% га етади [4, 5, 6]. Шу билан бирга, касалхонадан чиққандан кейин дастлабки 30 кун ичидаги такрорий касалхонага ётқизиш частотаси 20-25% ни ташкил қиласди [7].

Ушбу тадқиқотнинг мақсади декомпенсацияланган ЮЕ билан оғриган bemорларда эрувчан ST2 даражаси ва морфофункционал ўзгаришлар ўртасидаги муносабатни ўрганиш.

ТАДҚИҚОТНИНГ МАҚСАДИ

Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) декомпенсацияси сабабли шифохонага ётқизилган bemорлар гурухида эрувчан ST2 биомаркерининг дастлабки кўрсаткичлари ва bemорларнинг клиник-функционал ҳолати ўртасидаги ўзаро боғлиқликни баҳолаш.

МАТЕРИАЛЛАР ВА УСУЛЛАР

Тадқиқотда ЮЕ декомпенсацияси ташхиси билан РИКИАТМ (Республика Ихтисослаштирилган Кардиология Илмий-амалий Тиббиёт Маркази) ЮЕ бўлимига ётқизилган 44 нафар bemор ўрганилди. Ташхис қўйиш ва даволаш услубини аниқлаш учун “ОССН – РКО – РХМОТ” мезонларидан фойдаланилди [8]. Эвропа Кардиология Жамиятининг тавсияларига кўра, sST2 нинг қондаги ўртача нормал концентрацияси 18 нг/мл ни ташкил қиласди, 35 нг/мл дан юқори бўлиши эса

касалхонага ётқизилиш ёки ўлим хавфининг яққол ортишидан далолат беради [9]. Шу муносабат билан, sST2 экспрессияси даражасига қараб, беморлар 2 гурухга ажратилди: I гурухга ST2 даражаси <35 нг/мл бўлган bemorlar, II гурухга ST2 даражаси ≥ 35 нг/мл бўлган bemorlar киритилди. I гуруҳдаги bemorларда қон зардобида sST2 концентрацияси 20,6 нг/мл, II гуруҳда эса 77,3 нг/мл ($p<0,05$) ни ташкил этди.

Барча bemorларда анамнез маълумотлари йиғилди, клиник ҳолатни баҳолаш (КХБШ ёрдамида), 6ДЮТ ёрдамида жисмоний юкламага толерантликни аниқлаш, MQoQL сўровномасига кўра ҳаёт сифатини баҳолаш амалга оширилди. Терапияга риоя қилиш кўрсаткичи Морисса-Греен сўровномаси ёрдамида аниқланди. Беморларга қуйидаги текширувлар ўтказилди: “Кардиолаб-2000” компьютер мажмуасидан фойдаланган ҳолда стандарт 12 уланмали ЭКГ, 2,5 ва 3,75 МГц частотали электрон сектор сенсорларига эга “SONOLINE Verso-Pro” (“SIEMENS”, Германия) ултратовуш ускунаси ёрдамида, М- ва Б-режимларида ASE (American Society of Echocardiography) тавсияларидан фойдаланган ҳолда стандарт усулга мувофиқ трансторакал эхокардиографик текшируви, Кон зардобида sST2 концентрацияси Presage ST2 assay (Critical Diagnostics, США) тест тизимларидан фойдаланган ҳолда иммунофермент усул орқали аниқланди.

Олинган маълумотларга статистик ишлов бериш Статистика 6.0 дастурий мажмуаси ёрдамида амалга оширилди. Ўртача арифметик (M) ва ўртача арифметик қийматдан стандарт оғиш (\pm) ҳисоблаб чиқилди. Фарқларнинг аҳамияти t Стьюдент тестига кўра ва ундан фойдаланган ҳолда аниқланди. χ^2 тести сифат белгилари орасидаги фарқларнинг аҳамиятини таҳлил қилиш учун ишлатилди. Ўзгаришлар $p<0,05$ бўлганда ишончили деб ҳисобланди.

НАТИЖАЛАР

Қиёсий таҳлил натижаларига кўра, sST 2 даражаси 35,0 нг/мл дан паст бўлган bemorлар ёшроқлиги билан тавсифланди ($p>0,05$). Шу билан бирга, жинсга кўра, ST2 даражаси юқори бўлган гуруҳда эркаклар кўпроқ учраши қайд этилди. Бундан ташқари, sST2 даражаси 35,0 нг/л дан юқори бўлган bemorларда СЮЕ давомийлиги сезиларли даражада узоқроқ ($36,95 \pm 15,38$ га нисбатан $24,95 \pm 12,38$, II ва I гурухларда мос равишда) ва йиллик касалхонага ётқизилиш сони тез-тез бўлган. Шунингдек, биомаркер даражаси юқори бўлган гуруҳда терапияга риоя этиш даражаси пастроқлиги қайд этилди. Этиологик белги бўйича тақсимот гурухлар ўртасида сезиларли фарқга эга эмас (1-жадвал).

1-жадвал.

Иккала гурухдаги bemorларнинг сўровнома маълумотлари

	I гурух, n=20 ST2<35нг/мл	II гурух, n=24 ST2≥35нг/мл	P
Ўртача ёш	$46,95 \pm 5,38$	$50,53 \pm 5,14$	$>0,05$
Эркаклар, n (%)	12 (60)	15 (75)	$>0,05$
СЮЕ муддати, ой	$24,95 \pm 12,38$	$36,95 \pm 15,38$	$<0,05$
1 йиллик госпитализация сони, n (%): - 1 йилида 4 мартадан	3 (15) 2 (10) 15 (75)	7 (30) 7 (30) 10 (40)	$>0,05, \chi^2=0,819$ $>0,05, \chi^2=1,678$ $>0,05, \chi^2=1,37$

ортиқ -1 йилда 2-4 марта -1 йилда 2 мартадан кам			
Терапияга риоя қилиш, н (%): Юқори Паст	12 (60) 8 (40)	10 (41) 14 (59)	>0,05, $\chi^2=0,536$ >0,05, $\chi^2=0,536$
Ишемик этиологияли СЮЕ, н	13 (65)	17 (71)	>0,05, $\chi^2=0,022$
Нокоронароген этиологияли СЮЕ, н	7 (35)	7 (29)	>0,05, $\chi^2=0,058$

н-беморлар сони; р-гурухлар орасидаги ишончлилик.

Клиник ҳолат бўйича маълумотларни таҳдил қилиш шуни кўрсатдики, sST2 дастлабки даражаси юқори бўлган bemорлар гуруҳи марказий гемодинамик кўрсаткичларнинг пастлиги, юрак уриш сони тезлиги (20% га) билан I гуруҳдан фарқ қилди. Шу билан бирга, II гуруҳда 6ДЮТ ва КХБШ бўйича функционал кўрсаткичлар, MQoQL сўровномасига қўра ҳаёт сифати I гуруҳга нисбатан ёмонроқ эди (2-жадвал).

2-жадвал.

Иккала гуруҳдаги bemорларда марказий гемодинамиканинг клиник-функционал кўрсаткичлари.

Кўрсаткичлар	I группа, n=20 ST2<35нг/мл	II группа, n=24 ST2≥35нг/мл	P
САБ, мм.сим.уст.	108,3±10,4	105,3±12,5	>0,05
ДАБ, мм.сим.уст.	76,3±7,5	75,3±8,5	>0,05
ЮҚС, мар/дақ	70,3±12,1	86,3±12,1*	<0,05
6ДЮТ, м	132,3±29,8	113,3±32,8	>0,05
КХБШ, балл	9,6±2,3	10,6±2,3	>0,05
MQQL, балл	46,4±12,4	58,4±12,4	<0,05

САБ-систолик артериал босим; ДАБ-диастолик артериал босим; ЮҚС- юрак қисқаришлар сони; 6ДЮТ- 6 дақиқалик юриш тести; КХБШ- клиник холатни баҳолаш шкаласи; MQQL- ҳаёт сифати Минесота сўровномаси; н- bemорлар сони; р- гурухлар орасидаги ишончлилик.

Дастлабки ЕхоКГ маълумотларига қўра, I гуруҳдаги bemорларда ЧҚОФ II гуруҳга қараганда 6,8% ($p<0,05$) юқори эканлиги аниқланди. Шунингдек, I гуруҳдаги bemорларда миокарднинг массаси II гуруҳдаги bemорларга нисбатан 17,4% ($p<0,05$) кам. 3-жадвалда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, sST2 экспрессияси даражаси юқори бўлган bemорларда sST2 нинг даражаси пастроқ бўлган bemорларга нисбатан юракнинг систолик ва диастолик фаолиятида яққол бузилишлар кузатилган. (3-жадвал)

Иккала гурухдаги беморларда юрак ичи гемодинамика кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	I гурух, n=20 ST2<35нг/мл	II гурух, n=24 ST2≥35нг/мл	P
ОДЎ, мм	67,6±9,5	72,8±3	<0,05
ОСЎ, мм	57,7±10,8	62,1±4	>0,05
ОДХ, мл	210,7±77,4	256±55,4	<0,05
ОСХ, мл	159,6±66,2	201,9±31,5	<0,05
ЧҚОФ, %	32,1±2,1	29,9±4,3	<0,05
ЧБ, мм	41,5±4,3	45,6±3,2	<0,05
ЎҚ, мм	40±9,2	41,2±6,1	>0,05
ЧҚММ, гр	293,3±74	355,4±118,4	<0,05
ЧҚОД, мм	8,15±0,69	9,54±0,75	<0,05
ЎАЎБ, мм.рт.ст.	45,1±6,6	52,5±10,4	<0,05

ОДЎ – охирги диастолик ўлчам; ОСЎ – охирги систолик ўлчам; ОДХ – охирги диастолик ҳажм; ОСХ – охирги систолик ҳажм; ЧҚОФ – чап қоринча отиш фракцияси; ЧБ- чап бўлмача; ЎҚ- ўнг қоринча; ЧҚОД – чап қоринча орқа девори қалинлиги; ЎАЎБ- ўпка артериясидаги ўртача босим; n-беморлар сони; р-гурухлар орасидаги ишончлилик даражаси.

ЭхоКГ бўйича чап қоринча структуравий ва функционал ҳолати кўрсаткичлари билан sST2 даражаси ўртасидаги боғлиқликни таҳлил қилинганда, ЧҚОФ ($r = 0,1$, $p < 0,05$) ва ЧҚ ОДХ ($r = 0,11$, $p < 0,05$) билан sST концентрацияси ўртасида заиф мусбат корреляция аниқланди, шунингдек, sST2 қондаги концентрацияси ва ЧҚ бўшлиқларининг ҳажми ва ўлчамлари ўртасида ўртача ижобий корреляция (ОДЎ – $r = 0,467$, $p < 0,05$; ОСЎ – $r = 0,3$, $p > 0,05$; ОСЎ – $r = 0,373$, $p < 0,05$; ЧБ ўлчами $r = 0,4$, $p < 0,05$ ва ЧҚММ $r = 0,35$, $p < 0,04$) аниқланди.

МУНОЗАРА

sST2 нинг манбаи интерлейкинлар оиласининг рецепторлари бўлиб, у кардиомиоцитлар ва фибробластларда механик кучланиш пайтида экспрессияланади, шунинг учун миокард фиброзининг биомаркери ҳисобланади.

Аниқланишича, sST2 ЮЕ дестабилизациясида ва оғир ЮЕ бўлган bemорларда диагностик ва прогностик аҳамиятга эга ва у 2013 йилда ўткир ва сурункали юрак етишмовчилиги бўлган bemорларда диагностик старификацияси учун АКА тавсияларига киритилган [10].

sST2 интерлейкинлар (ИЛ-1) оиласининг рецепторлари бўлиб, иккита асосий шаклда мавжуд: трансмемброн (ST2L) ва ерувчан (sST2). Трансмемброн шакли (ST2L) ўзининг табиий лигандлари интерлейкин-33 (ИЛ-33) билан боғланиб, ИЛ-33/ST2L комплексини ҳосил қилиши мумкин. Ушбу ўзаро таъсир гемодинамик юклама ортиши туфайли юзага келган механик кучланиш пайтида кардиомиоцитларда ҳимоя ролини ўйнайди ва ангиотензин II таъсирини бостириши туфайли миокард гипертрофиясининг ривожланишига тўсқинлик қиласи. Эрийдиган шакл тескари таъсирга ега. Қондаги sST2 нинг айланиши ИЛ-33

таъсирини заарсизлантиришга қодир ва шу билан ИЛ-33/ST2L тизимининг ҳимоя таъсирини бостиради, бу эса ўз навбатида миокард гипертрофияси ва фиброзига имкон яратади [11].

sST2 концентрацияси СЮЕ белгиларининг оғирлиги ва миокард диастолик функциясининг бузилиши билан боғлиқлиги аниқланди [12;13]. Gruson D. ва бошқалар бу биомаркернинг кўпайиши ва СЮЕнинг ФС ўртасидаги муносабатни ўрнатди. Хусусан, СЮЕ I ФС бўлган беморларда sST2 нинг ўртача микдори 4 3,8 [18,4-200,0] нг/мл, СЮЕ II ФС беморларда 36,5 [18,4-127,2] нг/мл, СЮЕ III ФС беморларда 54,3 [21,5-200,0] нг/мл ни ташкил этди ва ФС IV СЮЕ бўлганда 72,2 [25,4-200,0] нг/мл ташкил этди ($p<0,001$). Шу билан бирга, муаллифлар sST2 нинг ўсиши даражаси СЮЕ этиологиясига боғлиқ эмаслигини, шунингдек, ёши, жинси, юрак уриш тезлиги, тана массаси индекси, гемоглобин даражаси ва бўлмачалар фибрилациянинг мавжудлиги бу биомаркернинг фаоллик даражасига сезиларли даражада таъсири қиласлигини аниқладилар [14].

Бир қатор тадқиқотлар декомпенсацияланган СЮЕ билан оғриган беморларда sST2 нинг юқори прогностик ахамиятини аниқладилар [13; 15]. Шу билан бирга, Dieplinger B., Tobias Bredthardt ва Alan H.B. Wu ушбу биомаркерни ўлчаш СЮЕ нинг узоқ муддатли мониторинги учун жуда фойдали бўлиши мумкинлигини кўрсатдилар [16; 17].

Шундай қилиб, Rehman S.U., Shah R.V. ва бошқалар бир нечта аниқланган клиник ва биокимёвий прогностик ўзгарувчиларни ўз ичига олган кўп ўзгарувчан Кокс таҳлилида sST2 ўлимнинг мустақил башоратчиси бўлиб қолди ва натриуретик пептидларга нисбатан анча муҳим прогнозли қийматни кўрсатди [12;18].

Айнан шу сифат ушбу биомаркердан фойдаланишни янада фойдали қиласи. Сўнгги пайларда бета-блокерларни мақсадли қўллаш билан СЮЕнинг патогенетик терапияси sST2 нинг ҳаддан ташқари медиатор фаоллигини пасайишини таъминлаши мумкинлиги ҳақида маълумотлар пайдо бўлди [19;20]. Бу шуни кўрсатадики, ST2 оиласининг миокард интерлейкін рецепторлари юрак-қон томир тизими касалликлари асоратларини олдини олишда бета блокерлар билан даволаш эфективлигини баҳолаш учун нишон сифатида қаралиши мумкин.

Инфарктдан кейинги қоринчалар дисфункцияси бўлган беморларни ўз ичига олган EPHEUS тадқиқотининг натижалари шуни кўрсатдик, ST2 даражаси паст бўлган беморларда чап қоринчанинг салбий ремоделланиши терапиядан қатъий назар, камроқ кузатилган [21].

PRIDE тадқиқотида ST2 концентрацияси СЮЕ сабабли йиллик ўлимнинг қатъий башоратчиси бўлиб хизмат қиласи. ST2 концентрацияси медианадан юқори бўлган беморлар гуруҳида ўлим хавфи 11 баробар ошди ва бу NT-proBNP даражасига боғлиқ эмас [22]. S.U. Rehman ва бошқалар томонидан олиб борилган тадқиқотда декомпенсацияланган СЮЕ бўлган 346 беморда ST2 концентрацияси касалликнинг этиологиясидан қатъий назар, симптомларнинг оғирлиги билан боғлиқ эди [23]. Бизнинг натижаларимиз хам декомпенсацияланган СЮЕ билан оғриган беморларда ST2 даражаси касалликнинг этиологиясидан қатъий назар, СЮЕ кечишининг муҳим белгиси эканлигини кўрсатадиган бир қатор бошқа тадқиқотлар маълумотларига мос келади.

ST2 ва NT-proBNP концентрациясининг биргалиқда үсиши яшаб қолиши күрсатгичининг энг аниқ прогнозини беришга имкон берди [12]. T. Mueller ва бошқалар СЮЕ декомпенсацияланган 137 беморда ST2 даражаси аниқланган. Кузатувнинг 1-йилининг охирига келиб, 41 бемор вафот этди. Ўлган bemorларда ST2 ўртача концентрацияси сезиларли даражада юқори бўлган ва бошқа омиллардан қатъий назар йиллик ўлимнинг қатъий предиктори эди. Бундан ташқари, ушбу тадқиқот салбий прогноз ST2 даражалари 30,0 дан 70,0 нг/млгача бўлганлиги билан чамбарчас боғлиқлигини кўрсатди [24]. Бир қатор тадқиқотчилар ST2 концентрацияси СЮЕ декомпенсацияси хавфини баҳолаш учун энг яхши белги бўлиши мумкин деган хуносага келишди, бу қўшимча тадқиқотларни талаб қиласди [12, 23, 24].

Бизнинг тадқиқотимиз натижалари PARAMOUNT тадқиқоти [25] натижалари билан мос келади. Ушбу биомаркернинг юқори даражалари кекса ёш, ЮЕнинг юқори синфи, эркак жинси, бўлмачалар фибрилляцияси ва қовузлоқ филтрацияси тезлиги билан боғлиқ.

ХУЛОСА

Шундай қилиб, декомпенсацияланган СЮЕ билан оғриган bemorларда sST2 даражасининг кўтарилиши касалликнинг этиологиясидан қатъий назар, СЮЕ билан боғлиқ

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Моисеев В.С. Генетика кардиомиопатий // Кардиология.-Москва, 2003. - 3. – С. 85–89.
2. Моисеев В.С., Киякбаев Г.К. Проблема классификации кардиомиопатии. Кардиология 2009; 1:65-70.
3. Pascual-Figal D.A., Januzzi J.L. The biology of ST2: The International ST2 Consensus Panel. Am. J. Cardiol. 2015. 115 (7): 3 B-7 B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.034.
4. Schmitz J., Owyang A., Oldham E., Song Y., Murphy E., McClanahan T. K. et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines // Immunity. 2005. 23: 479–490. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.09.015
5. Kakkar R., Lee R. T. The IL-33/ST2 pathway: Therapeutic target and novel biomarker // Nat. Rev. Drug Discov. 2008. 7: 827–840. DOI: 10.1038/nrd2660.
6. 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 (23):2961–6. PMID:12460879 13.
7. Weir R.A.P., Miller A.M., Murphy G.E.J., Clements S., Steedman T., Connell J.M.C. et al. Serum Soluble ST2. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55 (3):243–50. DOI:10.1016/j.jacc.2009.08.047.
8. Maggioni A.P., Dahlström U., Filippatos G. et al. EUR Observational Research Programme: regional differences and 1-year followup results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail 2013;15 (7):808–817. DOI: 10.1093/eurjhf/hft050.
9. Harjola V.P., Follath F., Nieminen M.S. et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. Eur J Heart Fail 2010;12 (3):239–248. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq002.

10. Maggioni A., Dahlstrom U., Filippatos G. et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2010; 12:1076–1084. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq154.
11. Krumholz H.M., Merrill A.R., Schone E.M. et al. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;5:407–413. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.883256.
12. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РHMOT. Сердечная недостаточность: хроническая (ХЧН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(S6). Стр. 1-164 <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
13. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E., Drazner M.H. et al. 2013 ACCF / AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62 (16):e147–239. DOI:10.1016 / j.jacc. 2013.05.019.
14. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008; 29:270-6. doi:10.1093/eurheartj/ehm342.
15. Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Биомаркеры повреждения и ремоделирования миокарда в диагностике сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса. РМЖ «Медицинское обозрение» №10(I). стр. 23-26.
16. Dieplinger B, Mueller T. Soluble sT2 in heart failure. *Clin Chim Acta*. 2015; 443: 57-70. DOI: 10.1016/j.cca.2014.09.021.
17. Капелько В.И., Векслер В.И., Копович М.И. Патофизиологические аспекты кардиомиопатии. Кардиология 1991. 11Ж5-11.
18. Rehman S.U., Mueller T., Januzzi J.L. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (18): 1458–65. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.042.
19. J.L. Januzzi Jr. ST2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6(4):493-500 DOI: 10.1007 / s12265-013-9459-y.
20. Manzano-Fernández S., Mueller T., Pascual-Figal D., Truong Q.A., Januzzi J.L. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2011;107(2):259-67. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.09.011.
21. Dieplinger B., Januzzi J.L., Steinmair M., Gabriel C., Poelz W., Haltmayer M., Mueller T. Analytical and clinical evaluation of a novel highsensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma—the Presage ST2 assay. *Clin Chim Acta*. 2009; 409(1-2):33-40. DOI: 10.1016/j.cca.2009.08.010.
22. Breidthardt T., Balmelli C., Twerenbold R., Mosimann T., Espinola J., Haaf P. et al. Heart Failure Therapy: Induced Early ST2 Changes May Offer Long-Term Therapy Guidance. *J Card Fail*. 2013;19(12):821-8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.11.003
23. Dr Scott D Solomon, Prof Michael Zile, MD Prof Burkert Pieske, Prof Adriaan Voors, Amil Shah, MD Elisabeth Kraigher-Krainer, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61227-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61227-6).

24. Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца. Кардиология 2000 №9, стр 78-89.

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