

УДК 616.12-008.46-085.22-02:577.112
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-35-46>

Влияние терапии β -адреноблокаторами на уровень растворимой формы белка ST2 в сыворотке крови пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса

Гракова Е.В.¹, Копьева К.В.¹, Тепляков А.Т.¹, Солдатенко М.В.¹, Сулова Т.Е.¹, Калюжин В.В.²

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель – изучение прогностического значения высокой концентрации в сыворотке крови растворимой формы белка ST2 (sST2) в развитии сердечно-сосудистых событий после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда и возможности использования этого биомаркера в качестве мишени для терапии β -блокаторами у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной (СНсФВ) и умеренно сниженной (СНусФВ) фракцией выброса левого желудочка.

Материалы и методы. В исследование включены 72 пациента (в возрасте 57–69 лет, 81,94% мужчин) с ХСН I–III функционального класса ишемической этиологии с СНсФВ и СНусФВ, госпитализированных в кардиологическую клинику для выполнения эндоваскулярной реваскуляризации ишемизированного миокарда. У всех пациентов перед реваскуляризацией миокарда анализировали концентрацию в сыворотке крови sST2 и N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). Дозы применяемых у всех пациентов β -блокаторов были пересчитаны в общую суточную дозу, эквивалентную метопрололу сукцинату. Больные были разделены на две группы в зависимости от медианы эквивалентной дозы β -блокатора метопролола сукцината («высокая» ≥ 100 мг/сут и «низкая» < 100 мг/сут).

Результаты. У пациентов первой группы сывороточная концентрация sST2 была на 30,7% ($p < 0,001$) больше, чем у больных, вошедших во вторую группу (40,26 [34,39; 48,92] нг/мл и 27,9 [23,05; 35,27] нг/мл соответственно), уровень NT-proBNP в сыворотке крови больных первой группы также был выше (на 22,8%; $p = 0,049$), чем у пациентов второй группы (167 [129; 330] нг/мл против 129 [125; 147] нг/мл соответственно). У пациентов, получавших эквивалентную дозу метопролола сукцината < 100 мг/сут, частота сердечно-сосудистых событий была выше на 34% ($p = 0,002$), чем у пациентов, получавших эквивалентную дозу метопролола сукцината ≥ 100 мг/сут. По данным ROC-анализа установлено, что сывороточный уровень sST2 $\geq 34,18$ нг/мл (чувствительность 78,0%, специфичность 90,0%, AUC 0,906; $p < 0,0001$) позволяет прогнозировать высокий риск развития сердечно-сосудистых событий в течение ближайшего года. Уровень NT-proBNP в сыворотке крови при этом не являлся информативным предиктором сердечно-сосудистых событий.

Заключение. Подтверждено высокое прогностическое значение повышения концентрации в сыворотке крови sST2 в развитии сердечно-сосудистых событий в течение года после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда и обоснована возможность использования этого биомаркера в качестве мишени для терапии β -блокаторами у пациентов с СНсФВ и СНусФВ. Агрессивное применение β -блокаторов

✉ Гракова Елена Викторовна, gev@cardio-tomsk.ru

в группе пациентов с СНсФВ и СНусФВ и гиперэкспрессий sST2 предпочтительнее с целью снижения частоты сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, левый желудочек, сохраненная и умеренно сниженная фракция выброса, β-блокаторы, биомаркеры, растворимый ST2, N-терминальный промозговой натрийуретический пептид, прогноз, эндоваскулярная реваскуляризация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование поддержано программой фундаментальных исследований РАН (тема FGWM-2022-0007).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Томского НИМЦ (протокол № 93 от 25.05.2012).

Для цитирования: Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т., Солдатенко М.В., Суслова Т.Е., Калюжин В.В. Влияние терапии β-адреноблокаторами на уровень растворимой формы белка st2 в сыворотке крови пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса. *Бюллетень сибирской медицины.* 2022;21(1):35–46. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-35-46>.

Effect of β-blocker therapy on the level soluble ST2 protein in the blood serum in patients with heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction

Grakova E.V.¹, Kopeva K.V.¹, Teplyakov A.T.¹, Soldatenko M.V.¹, Suslova T.E.¹, Kalyuzhin V.V.²

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC), Russian Academy of Sciences (RAS)
111, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the prognostic value of high serum concentration of soluble ST2 protein (sST2) in the development of cardiovascular events after endovascular myocardial revascularization and the possibility of using this biomarker as a target for β-blocker therapy in patients with chronic heart failure (CHF) with preserved (HFpEF) and mildly reduced (HFmrEF) left ventricular ejection fraction.

Materials and methods. The study included 72 patients (aged 57–69 years, 81.94% were men) with class I–III CHF of ischemic etiology with HFpEF and HFmrEF. The patients were admitted to the cardiology department for endovascular myocardial revascularization. Before myocardial revascularization, serum concentrations of sST2 and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in all patients were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Doses of β-blockers used in all patients were recalculated into a total daily dose equivalent to metoprolol succinate. Patients were divided into 2 groups depending on the median equivalent dose of metoprolol succinate (“high” ≥ 100 mg / day and “low” < 100 mg / day).

Results. In patients of group 1, the serum concentration of sST2 was 30.7% higher ($p < 0.001$) than in patients of group 2 (40.26 [34.39; 48.92] ng / ml and 27.9 [23.05; 35.27] ng / ml, respectively), the serum NT-proBNP level in group 1 was 22.8% higher ($p = 0.049$) than in group 2 (167 [129; 330] ng / ml vs. 129 [125; 147] ng / ml, respectively). In patients receiving an equivalent dose of metoprolol succinate < 100 mg / day, the incidence of cardiovascular events was 34% higher ($p = 0.002$) than in patients receiving an equivalent dose of metoprolol succinate ≥ 100 mg/day. The ROC analysis showed that serum sST2 level ≥ 34.18 ng / ml (sensitivity 78.0%, specificity 90.0%, area under the curve (AUC) 0.906; $p < 0.0001$) predicts a high risk of cardiovascular events within one year. However, the serum NT-proBNP level was not an informative predictor of cardiovascular events.

Conclusion. It was confirmed that increased sST2 serum concentration has high prognostic value in the development of cardiovascular events within a year after endovascular myocardial revascularization. The possibility of using this biomarker as a target for β -blocker therapy in patients with HFpHF and HFmrEF was substantiated. Aggressive use of β -blockers in the group of patients with HFpEF and HFmrEF and sST2 overexpression is preferable in order to reduce the incidence of cardiovascular events.

Keywords: chronic heart failure, left ventricle, preserved and mildly reduced ejection fraction, β -blockers, biomarkers, soluble ST2, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, prognosis, endovascular revascularization

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Basic Research Program of the Russian Academy of Sciences (Project FGWM-2022-0007).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee at TNRMC (Protocol No. 93 of 25.05.2012).

For citation: Grakova E.V., Kopeva K.V., Teplyakov A.T., Soldatenko M.V., Suslova T.E., Kalyuzhin V.V. Effect of β -blocker therapy on the level of soluble ST2 protein in the blood serum in patients with heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):35–46. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-35-46>.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является серьезной проблемой общественного здравоохранения, распространенность которой составляет от 5,8 до 6,5 млн случаев в США, около 8,1 млн – в России и 26 млн – во всем мире [1–3]. Несмотря на успехи, достигнутые в изучении патогенеза, особенностей течения, клинических проявлений и методов лечения, прогноз у пациентов с ХСН остается неблагоприятным [4, 5]. Одним из ключевых индикаторов тяжести дисфункции миокарда у пациентов с ХСН является величина фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), характеризующая его сократительную способность [6].

Основываясь на данных крупных эпидемиологических исследований нескольких последних десятилетий, ученые пришли к заключению, что ХСН может сформироваться и при сохраненной ФВ ЛЖ. Сохраненная фракция выброса (СНсФВ) выявляется приблизительно у половины всех пациентов с сердечной недостаточностью – на их долю приходится 51–63% от общей популяции [7, 8], и, поскольку в экономически развитых странах продолжительность жизни имеет тренд к увеличению, распространенность СНсФВ будет продолжать расти. В частности, эпидемиологические данные, полученные из популяционных исследований в США, показывают, что если нынешние тенденции сохранятся, к 2030 г. СНсФВ будет диагностирована у 8,5 млн американцев, причем к возрастной группе старше 65 лет будут принадлежать около 70% из них (6 млн чел.) [9]. За последнее десятилетие темпы прироста ча-

стоты СНсФВ увеличились в среднем на 10–20% относительно аналогичного показателя для сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) [10–14].

Бета-адреноблокаторы (β -блокаторы) – класс препаратов, используемых для контроля симптомов ХСН и улучшения выживаемости, особенно у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ [15]. Совместный прием данной группы препаратов с другими лекарствами, которые обычно используются для лечения ХСН, такими как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, блокаторы рецепторов ангиотензина II и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, обеспечивает регресс ремоделирования ЛЖ и замедляет прогрессирование систолической ХСН [15, 16]. Теоретически β -блокаторы также можно использовать и для лечения пациентов с диастолической ХСН, которая характеризуется увеличением жесткости миокарда ЛЖ, при этом замедленное или неполное расслабление желудочков приводит к замедлению диастолического наполнения и увеличению давления наполнения желудочков. ЛЖ каждый раз «не донаполняется» во время диастолы, хотя его насосная функция остается сохраненной [17]. Учитывая тот факт, что диастолическая дисфункция и ремоделирование ЛЖ также играют ключевую роль в механизмах прогрессирования ХСН вплоть до терминальной стадии поражения сердца и смерти [18, 19], есть все основания ожидать, что применение β -блокаторов у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ приведет к уменьшению проявлений и симптомов ХСН и улучшению выживаемости за счет снижения частоты сердечных

сокращения и увеличения времени для более полного заполнения ЛЖ и, как следствие, увеличения объема крови во время диастолы [20]. Однако на данный момент нет убедительных доказательств эффективности использования β-блокаторов у пациентов с СНсФВ и СНусФВ.

В настоящее время растворимая форма белка ST2 (sST2) представляет собой новый биомаркер, наряду с натрийуретическими пептидами, играющий важную роль в механизмах (миоцитарное и интерстициальное ремоделирование сердца, дисфункция миокарда и апоптоз кардиомиоцитов и др.) кардиоваскулярных заболеваний [21–23]. В отличие от N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), синтез и секреция которого определяются перерастяжением кардиомиоцитов, уровень sST2 отражает также активность воспалительных и фибротических процессов в сердечной ткани [23, 24], в силу чего может быть более полезным для стратификации риска и мониторинга эффективности лечения у пациентов с СНсФВ. Имеются данные, что динамика концентраций ST2 во время лечения ХСН коррелирует с частотой отдаленных исходов [25]. Следовательно, можно ожидать, что комплексное лечение, которое способствует замедлению процессов ремоделирования ЛЖ или обеспечивает «обратное» его ремоделирование, приводящее, в итоге, к снижению частоты кардио-

васкулярных осложнений, позволит значительно улучшить прогноз пациентов СНсФВ с исходно повышенным уровнем sST2 [18].

Цель исследования – изучение прогностического значения высокой концентрации в сыворотке крови sST2 в развитии сердечно-сосудистых событий после реваскуляризации миокарда и возможности использования этого биомаркера в качестве мишени для терапии β-блокаторами у пациентов с СНсФВ и СНусФВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра (протокол № 93 от 25.05.2012). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Данное исследование являлось проспективным наблюдательным одноцентровым. В исследование включены 72 пациента (возраст 57–69 лет, 81,9% мужчин) с ХСН ишемической этиологии, соответствующей I–III функциональным классам (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ, госпитализированных в стационар для выполнения эндоваскулярной реваскуляризации (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов на момент включения в исследование			
Параметр	Группа 1, n = 40 ББ ≥ 100 мг/сут	Группа 2, n = 32 ББ < 100 мг/сут	p
Возраст, годы, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	62 (57; 69)	61,5 (53,5; 68,5)	0,426
Мужчины, n (%)	32 (80,0)	27 (84,4)	0,631
Продолжительность ХСН, мес, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	12 (6; 17)	11 (7; 18)	0,374
Продолжительность ИБС, годы, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	5 (2; 11)	5 (2; 10)	0,861
Тест 6-минутной ходьбы, м, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	335 (275; 385)	300 (225; 385)	0,439
ФК ХСН по НУНА, n (%)			
I	2 (5,0)	3 (9,4)	0,835
II	29 (72,5)	17 (53,1)	0,089
III	9 (22,5)	12 (37,5)	0,056
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	42,4 (29,3; 59)	77 (72; 87)	0,492
Индекс массы тела, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	27,1 (24,9; 31,0)	28,8 (25,9; 30,9)	0,439
Гипертоническая болезнь, n (%)	34 (85,0)	26 (81,2)	0,778
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	8 (20,0)	5 (15,6)	0,631
ХОБЛ, n (%)	3 (7,5)	2 (6,2)	0,872
Фибрилляция предсердий, n (%)	6 (15,0)	2 (6,2)	0,665
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	23 (57,5)	20 (62,5)	0,667
Систолическое АД, мм рт. ст. Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	120 (120; 130)	120 (110; 130)	0,779
Диастолическое АД, мм рт. ст. Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	80 (70; 80)	80 (80; 80)	0,624
ЧСС, уд/мин, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	61 (55; 67)	66 (61; 82)	0,061
Курение, n (%)	12 (30,0)	4 (12,5)	0,327
ОНМК в анамнезе, n (%)	6 (15,0)	3 (9,4)	0,331

Параметр	Группа 1, n = 40 ББ ≥ 100 мг/сут	Группа 2, n = 32 ББ < 100 мг/сут	p
Отягощенная по ССЗ наследственность, n (%)	7 (17,5)	5 (15,6)	0,823
Терапия, n (%)			
иАПФ или БРА	36 (90,0)	27 (84,4)	0,435
Спиронолактон/эплеренон	11 (27,5)	9 (28,1)	0,471
Петлевые диуретики	13 (32,5)	8 (25,0)	0,660
Амиодарон	4 (10,0)	2 (6,2)	0,675
Статины	38 (95,0)	29 (90,6)	0,912
Общий холестерол, ммоль/л	4,65 (3,67; 5,25)	4,65 (3,67; 5,11)	0,932
ЛПНП, ммоль/л	3,03 (1,95; 3,41)	2,49 (2,25; 3,43)	0,856
ЛПВП, ммоль/л	1,07 (0,85; 1,31)	1,06 (0,96; 1,26)	0,889
Триацилглицеролы, ммоль/л	1,44 (1,13; 1,93)	1,67 (1,22; 1,92)	0,870
Гемоглобин, г/л	142 (131; 153)	147 (138; 152)	0,464
вчСРБ, мг/л	6 (5; 7)	6 (4; 7)	0,596
НbA1c, %	4,8 (4,5; 6,6)	5,1 (4,7; 6,7)	0,445
sST2, нг/мл	27,9 (23,05; 35,27)	40,26 (34,39; 48,92)	<0,001
NT-proBNP, пг/л	129 (125; 147)	167 (129; 330)	0,049

Примечание. НbA1c – гликированный гемоглобин; NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца; sST2 – растворимый ST2; АД – артериальное давление; ББ – β-блокаторы, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина-II; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЧСС – частота сердечных сокращений; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Согласно современным критериям, ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ диагностировалась при наличии признаков и (или) симптомов сердечной недостаточности, сохраненной систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ ≥ 40 %), уровня NT-proBNP ≥ 125 пг/мл, а также признаков диастолической дисфункции ЛЖ [26].

Критериями исключения являлись возраст старше 75 лет, скорость клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин/1,73 м² (формула СКД-ЕРІ), бронхиальная астма и тяжелое течение хронической обструктивной болезни легких, аутоиммунные заболевания, беременность, злокачественные новообразования, менее шести месяцев после острых коронарных или цереброваскулярных событий или невозможность подписания формы информированного согласия.

Все пациенты получали стандартное лечение и наблюдались в течение 12 мес после реваскуляризации миокарда. Больные были разделены на две группы в зависимости от медианы эквивалентной дозы β-блокатора метопролола сукцината («высокая» ≥ 100 мг/сут и «низкая» менее 100 мг/сут). Дозы применяемых у всех пациентов β-блокаторов были пересчитаны в общую суточную дозу эквивалентную метопрололу сукцинату с контролируемым высвобождением (в соответствии с данными исследования

PROTECT) в следующих соотношениях: метопролол тартрат немедленного высвобождения × 1, карведилол × 4, бисопролол × 20, пропранолол × 0,833 и соталол × 1,2. В первую группу вошли 40 пациентов, получавшие эквивалентную дозу метопролола сукцината ≥ 100 мг/сут, во вторую – 32 пациента, получавшие менее 100 мг/сут (см. табл. 1).

Первичной комбинированной конечной точкой считали совокупность параметров: сердечно-сосудистая смерть, фатальный или нефатальный инсульт, любое коронарное событие (внезапная смерть, фатальный или нефатальный инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии), ухудшение течения ХСН (появление новых или прогрессирование симптомов/признаков, требующих незапланированной интенсификации диуретической терапии или госпитализации). Всего зарегистрировано два смертельных исхода: в первом случае – вследствие острого инфаркта миокарда через 11 мес после реваскуляризации, во втором – через 1 мес в послеоперационном периоде после коронарного шунтирования, выполненного по причине прогрессирования ХСН.

Образцы крови были получены путем венопункции с 08:00 до 09:00. Соответствующие образцы

сыворотки крови после центрифугирования хранили при -24°C с одним циклом замораживания-оттаивания. Уровни sST2 и NT-proBNP в сыворотке крови анализировали из одного и того же образца крови с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) перед реваскуляризацией миокарда. Растворимый ST2 измеряли с помощью высокочувствительного сэндвич-моноклонального иммуноанализа (Presage® ST2 assay, Critical Diagnostics, США). Уровни NT-proBNP определяли с помощью сэндвич-иммуноанализа (Biomedica, Австрия).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc 11.5.0.0 (MedCalc Software Ltd, США). Для проверки статистических гипотез при сравнении двух независимых групп использовали U -критерий Манна – Уитни, для сравнения двух зависимых переменных – W -критерий Вилкоксона и критерий знаков (sign test). При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера, когда математическое ожидание значений в любой из ячеек таблицы с заданными границами оказывалось ниже 10. Для выявления предикторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых

событий использовали ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом площади под кривой – AUC (area under ROC curve). Значимым считали значение AUC, превышающее 0,70. Для выявления факторов, оказывающих значимое влияние на течение и прогноз заболевания, производился расчет отношения шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (ДИ). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_{25}; Q_{75})$. Критический уровень статистической значимости (p) во всех используемых процедурах анализа был равен 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Терапия «низкими» дозами β -блокаторов была ассоциирована с высоким уровнем sST2 и NT-proBNP в сыворотке крови (см. табл. 1). В первой группе сывороточная концентрация sST2 была на 30,7% ($p < 0,001$) больше, чем во второй (40,26 (34,39; 48,92) и 27,9 (23,05; 35,270) нг/мл соответственно). Уровень NT-proBNP в первой группе также был выше на 22,8% ($p = 0,049$), чем во второй (167 (129; 330) против 129 (125; 147) нг/мл соответственно). Эхокардиографические параметры в группах на момент включения в исследования значимо не различались (табл. 2).

Таблица 2

Эхокардиографическая характеристика больных на момент включения в исследования, $Me (Q_{25}; Q_{75})$			
Параметр	Группа 1, $n = 40$ ББ ≥ 100 мг/сут	Группа 2, $n = 32$ ББ < 100 мг/сут	p
Фракция выброса левого желудочка, %	64 (50,5; 65,0)	61 (48,5; 65,0)	0,083
Конечный систолический размер, мм	33,0 (31,5; 35,0)	33,0 (32,5; 40,5)	0,524
Конечный диастолический размер, мм	50,25 (48,0; 52,5)	51,0 (48,7; 53,0)	0,307
Конечный систолический объем, мл	43,0 (36,5; 48,0)	44,5 (39,5; 64,0)	0,065
Конечный диастолический объем, мм	116 (100,5; 125,5)	116,5 (108,5; 129,0)	0,224
ИММ ЛЖ, г/м ²	94,5 (88,0; 105,0)	98,0 (88,5; 114,5)	0,276
КДИ, мл/м ²	57,3 (53,3; 64,45)	60,4 (56,5; 72,9)	0,056
КСИ, мл/м ²	20,9 (19,2; 24,1)	23,1 (20,4; 27,6)	0,276

Примечание. ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; КДИ – конечный диастолический индекс; КСИ – конечный систолический индекс.

Установлены межгрупповые различия частоты сердечно-сосудистых событий в течение года после эндоваскулярной реваскуляризации (рис. 1). У пациентов, получавших эквивалентную дозу метопролола сукцината менее 100 мг/сут, частота сердечных событий была выше на 34% ($p = 0,002$), чем у пациентов, получавших эквивалентную дозу метопролола сукцината ≥ 100 мг/сут.

По данным ROC-анализа установлено, что повышение уровня sST2 $\geq 34,18$ нг/мл (чувствительность

78,0%, специфичность 90,0%, AUC 0,906; $p < 0,0001$) позволяет прогнозировать высокий риск развития сердечно-сосудистых событий в течение ближайших 12 мес. Уровни NT-proBNP в сыворотке крови при этом не имеют прогностической значимости для стратификации риска (рис. 2).

Анализ данных показал, что у пациентов с гиперэкспрессией sST2 $\geq 34,18$ нг/мл, получавших «низкую» дозу β -блокаторов, сердечно-сосудистые события развивались наиболее часто (ОШ 4,18;

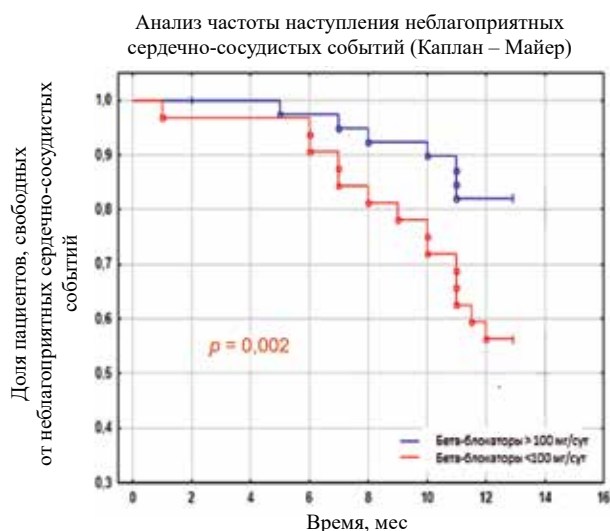


Рис. 1. Развитие сердечно-сосудистых событий в течение 1 года в группах больных ХСН с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса, сформированных в зависимости от уровня дозировки β-блокатора (моментный метод Каплана – Мейера)

$p < 0,0001$), тогда как у больных с уровнем исследуемого биомаркера в крови менее 34,18 нг/мл и «высокой» дозой β-блокаторов ни в одном из случаев в течение 12 мес периода наблюдения не было зарегистрировано неблагоприятных событий. Пациенты с уровнем sST2 менее 34,18 нг/мл, получавших «низкую» дозу β-блокаторов, и с гиперэкспрессией sST2 $\geq 34,18$ нг/мл, принимавших β-блокаторы в «высокой» дозе, имели промежуточную частоту сердечно-сосудистых событий (ОШ 1,79; $p = 0,003$ и ОШ = 2,09; $p = 0,023$ соответственно). При добавлении в модели анализа NT-proBNP к sST2 точность стратификации риска не увеличивалась. Через 12 мес у пациентов, получавших «низкие» дозы β-блокаторов, ФВ ЛЖ снизилась на 6,3% ($p = 0,043$), а конечно-систолический размер увеличился на 10,8% ($p = 0,049$) (табл. 3), что свидетельствовало о прогрессировании процессов ремоделирования ЛЖ и, как следствие, проявлений сердечной недостаточности.

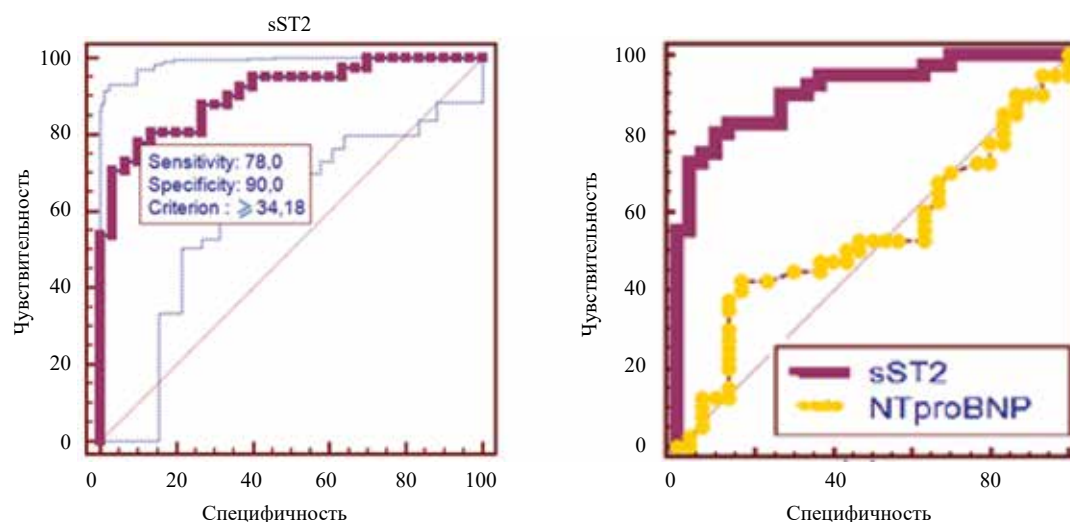


Рис. 2. Чувствительность и специфичность значений sST2 в стратификации риска развития сердечно-сосудистых событий у больных ХСН с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса (ROC-анализ)

Таблица 3

Годовая динамика эхокардиографических и биохимических параметров в группах больных ХСН, сформированных в зависимости от уровня дозировки β-блокатора, Me (Q_{25} ; Q_{75})					
Показатель	Исходно		Через 12 мес		p
	Группа 1 (ББ ≥ 100 мг/сут) n = 40	Группа 2 (ББ < 100 мг/сут) n = 32	Группа 1 (ББ ≥ 100 мг/сут) n = 40	Группа 2 (ББ < 100 мг/сут) n = 32	
ФВ ЛЖ, %	64 (60,5; 65,0)	63 (58,5; 65,0)	64 (61; 65)	59 (52,0; 62,0) [#]	0,043
КСР, мм	33,0 (31,5; 35,0)	33,0 (32,5; 40,5)	33,0 (32,0; 34,0)	37,0 (32,0; 40,0) [#]	0,052
КДР, мм	50,25 (48,0; 52,5)	51,0 (48,7; 53,0)	50,5 (49; 52)	53,0 (50,0; 54,0)	0,057
КСО, мл	43,0 (36,5; 48,0)	44,5 (39,5; 64,0)	41,5 (37,0; 44,5)	45,5 (40,0; 60,0)	0,085
КДО, мл	116 (100,5; 125,5)	116,5 (108,5; 129,0)	115,5 (102; 119,5)	118,0 (111,0; 126,0)	0,144
ИММ ЛЖ, г/м ²	94,5 (88,0; 105,0)	98,0 (88,5; 114,5)	93,5 (86,5; 102,0)	98,0 (89,0; 105,0)	0,237

Показатель	Исходно		Через 12 мес		p
	Группа 1 (ББ ≥ 100 мг/сут) n = 40	Группа 2 (ББ < 100 мг/сут) n = 32	Группа 1 (ББ ≥ 100 мг/сут) n = 40	Группа 2 (ББ < 100 мг/сут) n = 32	
КДИ, мл/м ²	57,3 (53,3; 64,45)	60,4 (56,5; 72,9)	58,4 (53,2; 64,15)	60,6 (57,1; 65,5)	0,066
КСИ, мл/м ²	20,9 (19,2; 24,1)	23,1 (20,4; 27,6)	21,35 (19,2; 23,85)	24,4 (21,4; 31,4)	0,076
sST2, нг/мл	27,9 (23,05; 35,27)	40,26 (34,39; 48,92)	27,98 (23,4; 30,17)	39,6 (32,61; 49,66)	0,001
NT-proBNP, пг/мл	129 (125; 147)	167 (129; 330)	–	–	–

Примечание. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КСР – конечный систолический размер; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КДО – конечный диастолический объем.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время β-адреноблокаторы представляют собой класс препаратов, широко используемых для лечения сердечной недостаточности, которые у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, без сомнения, улучшают выживаемость, уменьшают частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности [15]. Однако есть противоречивые данные об их эффективности у пациентов с ХСН сохраненной ФВ ЛЖ.

В регистре OPTIMIZE-HF оценивались конечные точки более 7 тыс. пожилых пациентов, госпитализированных с сердечной недостаточностью. Было показано, что β-блокаторы не оказали значительного влияния на смертность или риск повторной госпитализации по поводу декомпенсации ХСН у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ [21]. Вместе с тем надо учитывать, что количество пациентов, включенных в регистр, было небольшим, чтобы в полной мере оценить этот факт. В 2015 г. S. Prijs и соавт. выполнили систематический обзор и метаанализ 17 исследований с 27 099 больными сердечной недостаточностью [27]. На основании полученных данных показано, что прием β-блокаторов позволил снизить смертность от всех причин на 19%, но при анализе в подгруппах не было выявлено данного эффекта у пожилых пациентов старше 75 лет [27].

В еще одном исследовании, включавшем 538 пациентов с СНсФВ, оценивалось влияние терапии β-блокаторов на характер течения данной патологии. При этом не было выявлено явного положительного влияния этой группы препаратов на тяжесть течения ХСН у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, за исключением больных с ИБС и фибрилляцией предсердий, где применение β-блокаторов приводило к снижению ФК ХСН (по NYHA) и уровня мозгового натрийуретического пептида, а также увеличению толерантности к физической нагрузке [28].

Дезадаптивное ремоделирование миокарда является центральным признаком прогрессирования сердечной недостаточности. Этот процесс может модулироваться различными факторами и включает гипертрофию и апоптоз кардиомиоцитов, что приводит к существенному изменению структуры и функции миокарда [29, 30]. Одним из наиболее важных факторов ремоделирования миокарда является активация симпатической нервной системы. Повышенные концентрации норэпинефрина вызывают гибель сердечных кардиомиоцитов и стимулируют экспрессию генов и синтез белка в фибробластах, которые способствуют прогрессированию ХСН [15, 31, 32]. Действуя непосредственно через β-адренорецепторы, β-блокаторы дезактивируют симпатическую нервную систему и предотвращают прогрессирование ХСН, замедляя процессы неблагоприятного ремоделирования. За последнее десятилетие в нескольких рандомизированных клинических исследованиях было показано, что применение β-блокаторов улучшает функцию ЛЖ и снижает заболеваемость и смертность у пациентов как с острой, так и с хронической сердечной недостаточностью [29, 32, 33].

Растворимый ST2 в настоящее время считается новым биомаркером, вовлеченным в патофизиологию процессов, протекающих в миокарде, таких как дезадаптивное ремоделирование сердца, ишемическая и неишемическая дисфункция и апоптоз миокарда, аритмогенез, приводящих к развитию сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти [18, 27, 34–38]. Учитывая это, а также тот факт, что в отличие от концентрации NT-proBNP и мозгового натрийуретического пептида (маркеры миокардиального стресса или дисфункции миокарда) уровень экспрессии sST2 не зависит от таких факторов, как индекс массы тела, пол, возраст, статус курения, наличия сопутствующих заболеваний (главным образом, почечной дисфункции) и имеет самую низкую среди основных кардиобиомаркеров внутри- и межиндивидуальную изменчивость, ST2 может быть более полезным, чем NT-proBNP, для стратифика-

ции риска и мониторинга эффективности лечения у пациентов с СНсФВ [22].

Установлено, что гиперэкспрессия sST2 в сыворотке крови пациентов тесно связана с аутоиммунными и воспалительными процессами, в частности с участием CD4 + клеток 2-го типа [39]. Также известно, что повышенный уровень sST2 может использоваться как маркер для прогноза сердечно-сосудистой смертности и частоты повторных госпитализаций у пациентов с сердечной недостаточностью [35, 40]. В частности, показано, что повышенные исходные уровни sST2 и достигнутые дозы β -блокаторов связаны с частотой сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ независимо от концентраций NT-proBNP. В то же время механизмы действия β -блокаторов на интерлейкиновые рецепторы ST2 остаются неясными.

В исследовании J. Xia и соавт. (2017) выдвинуто предположение о том, что терапия β -блокаторами модулирует передачу сигналов IL-33/sST2, тем самым замедляя процессы ремоделирования желудочков сердца, однако эти данные получены на животной модели острого инфаркта миокарда [41]. Обнаружено, что терапия β -блокаторами значительно улучшает функцию ЛЖ, уменьшает размер инфаркта и усиливает передачу сигналов IL-33/ST2, приводя к уменьшению экспрессии sST2. Примечательно, что в данном исследовании лечение β -блокаторами позволяло снизить концентрацию sST2, но не влияло на повышенный уровень IL-33. Таким образом, было сделано заключение, что терапия β -блокаторами может играть важную роль в модуляции передачи сигналов IL-33/ST2 и в процессах ремоделирования желудочков [41].

Анализ проспективного рандомизированного исследования PROTECT позволил установить взаимосвязь изменения доз β -блокаторов с уровнем sST2 и риском сердечно-сосудистых событий [42]. Авторы этого исследования проанализировали использование β -блокатора в широком диапазоне доз и определили роль sST2 в стратификации риска. В данном исследовании пациентов рандомизировали на четыре группы в соответствии с исходными значениями sST2 (≤ 35 нг/мл против > 35 нг/мл) и конечной дозой β -блокаторов (≥ 50 мг против < 50 мг суточной дозы) у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$. В результате обнаружено, что терапия β -блокаторами имела дозозависимый эффект, а измерение sST2 помогало выявить пациентов с ХСН, которым, с целью снижения частоты неблагоприятных событий, могут быть особенно полезны более «высокие» дозы этих препаратов.

В то же время результаты другого исследования EPHEBUS по оценке эффективности эплеренона на выживаемость больных с сердечной недостаточностью после острого инфаркта миокарда показали, что неблагоприятное ремоделирование ЛЖ у пациентов с нормальной экспрессией ST2 наблюдается реже независимо от терапии [20]. В исследовании W.P. Huang и соавт. выявлено, что пациенты после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и более высокими исходными концентрациями sST2, которые не были титрованы до терапии «высокими» дозами β -блокаторов ($p < 0,0001$), имели большую частоту сердечно-сосудистых событий [42].

Полученные данные способствуют пониманию механизмов вовлечения миокардиальных рецепторов интерлейкина ST2 в патогенез сердечного ремоделирования, фиброза и апоптоза, приводящих к возникновению и прогрессированию ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Длительная терапия β -блокаторами оказывает антиишемический и гемодинамический эффекты у пациентов с ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ, вероятно, за счет увеличения времени для более полного заполнения ЛЖ во время диастолы, обуславливающего увеличение ударного объема, а также и другого эффекта применения β -блокаторов – влияния на повышенный тонус симпатической нервной системы и уровень катехоламинов, и, как следствие, предотвращение прогрессирования ХСН за счет ингибирования неблагоприятного ремоделирования.

Стоит отметить, что наши данные никоим образом не дают оснований утверждать, что от терапии β -блокаторами следует отказаться при нормальной экспрессии sST2, более того, мы показали, что у пациентов с физиологическими значениями sST2 частота сердечно-сосудистых событий еще больше снижалась при применении «высоких» доз β -адреноблокаторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования подтверждают высокое прогностическое значение повышения концентрации в сыворотке крови sST2 в развитии сердечно-сосудистых событий в течение года после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда и обосновывают возможность использования этого биомаркера в качестве мишени для терапии β -блокаторами у пациентов с СНсФВ и СНусФВ. Агрессивное применение β -блокаторов в группе пациентов с гиперэкспрессией sST2 и с СНсФВ и СНусФВ предпочтительнее с целью снижения частоты сердечно-сосудистых событий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., Cushman M., Das S.R., Deo R. et al. On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146–603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
- Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(8):7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- Ponikowski P., Anker S.D., AlHabib K.F., Cowie M.R., Force T.L., Hu S. et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail*. 2014;1(1):4–25. DOI: 10.1002/ehf2.12005.
- Bayes-Genis A., Antonio M., Vila J., Peñafiel J., Galán A., Barallat J. et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014;63(2):158–166. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.087.
- Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Терентьева Н.Н., Сибирева О.Ф. др. Прогрессирующая (advanced) сердечная недостаточность. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(1):129–146. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-1-129-146.
- Luis S.A., Chan J., Pellikka P.A. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function: an overview of contemporary techniques, including speckle-tracking echocardiography. *Mayo Clin. Proc*. 2019;94(1):125–138. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.07.017.
- Pfeffer M.A., Shah A.M., Borlaug B.A. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. *Circ. Res*. 2019; 124(11):1598–1617. DOI: 10.1161/CIRCRESA-NA.119.313572.
- Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Вечерский Ю.Ю., Хлапов А.П., Колесников Р.Н. Диастола сердца. *Физиология и клиническая патофизиология*. Томск: Изд-во ТПУ, 2007:212.
- Heidenreich P.A., Albert N.M., Allen L.A., Bluemke D.A., Butler J., Fonarow G.C. et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ. Heart Fail*. 2013;6(3):606–619. DOI: 10.1161/HHF.0b013e318291329a.
- Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M., Jacobsen S.J., Roger V.L., Redfield M.M. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med*. 2006;355(3):251–259. DOI: 10.1056/NEJMoa052256.
- Paulus W.J., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013;62(4):263–271. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
- Bratia R.S., Tu J.V., Lee D.S. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N. Engl. J. Med*. 2006;355(3):260–269. DOI: 10.1056/NEJMoa051530.
- Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика. *Кардиология*. 2018;58(4S):55–64. DOI: 10.18087/cardio.2467.
- Manzano-Fernandez S., Mueller T., Pascual-Figal D. 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):259–267. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.09.011.
- Chatterjee S., Biondi-Zoccai G., Abbate A., D’Ascenzo F., Castagno D., Van Tassell B. et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f55. DOI: 10.1136/bmj.f55.
- Тепляков А.Т., Попов С.В., Калюжин В.В., Гарганеева А.А., Курлов И.О., Нилогов В.Л. и др. Оценка влияния карведилола, атенолола и их комбинации с фозиноприлом на вариабельность ритма сердца, клинко-функциональный статус и качество жизни больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка. *Терапевтический архив*. 2004;76(9):62–65.
- Borlaug B.A., Olson T.P., Lam C.S., Flood K.S., Lerman A., Johnson B.D. et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010;56(11):845–854. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.077.
- Weir R.A.P., Miller A.M., Murphy G.E.J., Clements S., Steedman T., Connell J.M.C. 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):243–250. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.047.
- Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А. Роль систолической и диастолической дисфункции левого желудочка в клинической манифестации хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Терапевтический архив*. 2002;74(12):15–18.
- Abbate A., Arena R., Abouzaki N., Van Tassell B.W., Canada J., Shah K. et al. Heart failure with preserved ejection fraction: refocusing on diastole. *Int. J. Cardiol*. 2015;179:430–440. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.106.
- Shah R.V., Chen-Tournoux A.A., Picard M.H., van Kimmenade R.R., Januzzi J.L. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea. *Circ. Heart Fail*. 2009;2(4):311–319. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.833707.
- Ky B., French B., McCloskey K., Rame J.E., McIntosh E., Shahi P. et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ. Heart Fail*. 2011;4(2):180–187. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223.
- Останко В.Л., Калачева Т.П., Калюжина 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):264–280.
- Дылева Ю.А., Груздева О.В., Акбашева О.Е., Учасова Е.Г., Федорова Н.В., Чернобай А.Г. и др. Значение стиму-

- лирующего фактора роста ST2 и NT-proBNP в оценке постинфарктного ремоделирования сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(12):63–71. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-12-63-71.
25. Boisot S., Beede J., Isakson S., Chiu A., Clopton P., Januzzi J. et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure. *J. Card. Fail.* 2008;14(9):732–738. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.06.415.
 26. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2016;18(8):891–975. DOI: 10.1002/ejhf.592.
 27. Pijic S., Buchhorn R. Mechanisms of beta-blockers action in patients with heart failure. *Rev. Recent. Clin. Trials*. 2014;9(2):58–60. DOI: 10.1007/s003950070004.
 28. Fukuta H., Goto T., Wakami K., Kamiya T., Ohte N. Effect of beta-blockers on heart failure severity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail. Rev.* 2021;26(1):165–171. DOI: 10.1007/s10741-020-10013-5
 29. Colucci W.S. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. *Am. J. Cardiol.* 1997;80(11A):15L–25L. DOI: 10.1016/s0002-9149(97)00845-x.
 30. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А., Калюжина Е.В., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? *Бюллетень сибирской медицины*. 2016;15(4):120–139. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-4-120-139.
 31. Bavishi C., Chatterjee S., Ather S., Patel D., Messerli F.H. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2015;20(2):193–201. DOI: 10.1007/s10741-014-9453-8.
 32. Packer M., Fowler M.B., Roecker E.B., Coats A.J., Katus H.A., Krum H. et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106(17):2194–2199. DOI: 10.1161/01.cir.0000035653.72855.bf.
 33. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001–2007.
 34. Nguyen T., Shaheed A., Venigalla S., Mullokanov E. Using beta-blockers to treat heart failure. *JAAPA*. 2014;27(12):50–55. DOI: 10.1097/01.JAA.0000450813.21330.ee.
 35. Bølling R., Scheller N.M., Køber L., Poulsen H.E., Gislason G.H., Torp-Pedersen C. Comparison of the clinical outcome of different beta-blockers in heart failure patients: a retrospective nationwide cohort study. *Eur. J. Heart Fail.* 2014;16(6):678–684. DOI: 10.1002/ejhf.81.
 36. Pascual-Figal D.A., Lax A., Perez-Martinez M.T., del Carmen Asensio-Lopez M., Sanchez-Mas J. Clinical relevance of sST2 in cardiac diseases. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016;54(1):29–35. DOI: 10.1515/cclm-2015-0074.
 37. 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):2961–2966. DOI:10.1161/01.CIR.0000038705.69871.D9.
 38. Тепляков А.Т., Тарасов Н.И., Исаков Л.К., Гракова Е.В., Синькова М.Н., Копьева К.В. др. Прогноз сердечно-сосудистых событий после имплантации кардиовертера-дефибриллятора пациентам с хронической сердечной недостаточностью: значение повышения концентрации эндотелина-1 и растворимой формы белка ST2 в плазме крови. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(3):140–150. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-3-140-150.
 39. Kakkar R., Lee R.T. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2008;7(10):827–840. DOI: 10.1038/nrd2660.
 40. Копьева К.В., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Солдатенко М.В., Огуркова О.Н., Ахмедов Ш.Д. Роль нового биомаркера ST2 в оценке ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*. 2018;58(10S):33–43. DOI: 10.18087/cardio.2498.
 41. Xia J., Qu Y., Yin C., Xu D. Preliminary study of beta-blocker therapy on modulation of interleukin-33/ST2 signaling during ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Cardiol. J.* 2017;24(2):188–194. DOI: 10.5603/CJ.a2016.0096.
 42. Gaggin H.K., Motiwala S., Bhardwaj A., Parks K.A., Januzzi J.L.Jr. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and β -blocker therapy in chronic heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2013;6(6):1206–1213. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000457.
 43. Huang W.P., Zheng X., He L., Su X., Liu C.W., Wu M.X. Role of soluble ST2 levels and beta-blockers dosage on cardiovascular events of patients with unselected st-segment elevation myocardial infarction. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2018;131(11):1282–1288. DOI: 10.4103/0366-6999.232819.

Вклад авторов

Гракова Е.В., Тепляков А.Т. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Копьева К.В. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания. Солдатенко М.В., Сусллова Т.Е. – анализ и интерпретация данных. Калюжин В.В. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Гракова Елена Викторовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, gev@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4019-3735>

Копьева Кристина Васильевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, kristin-kop@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2285-6438>

Тепляков Александр Трофимович – д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, гл. науч. сотрудник, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, vgelen1970@gmail.com, г. Томск, <http://orcid.org/0000-0003-0721-0038>

Солдатенко Михаил Владимирович – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение ультразвуковой и функциональной диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, able99@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9886-0695>

Суслова Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, tes@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9645-6720>

Калюжин Вадим Витальевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhinvv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

(✉) **Гракова Елена Викторовна**, gev@cardio-tomsk.ru

Поступила в редакцию 24.03.2021;
одобрена после рецензирования 14.04.2021;
принята к публикации 25.05.2021