

© Коллектив авторов, 2025

УДК 616.127-003.8:616.12-008.46

Л.В. Кремнева<sup>1,2</sup>✉, Л.И. Гапон<sup>2</sup>, С.В. Шалаев<sup>1</sup>

## Роль растворимого ST2 как маркера фиброза в диагностике и оценке прогноза сердечной недостаточности

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Российская Федерация

<sup>2</sup>Тюменский кардиологический научный центр, ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», Тюмень, Российская Федерация

✉ Кремнева Людмила Викторовна, д-р мед. наук, профессор; orcid.org/0000-0001-6331-1218, e-mail: KremnevaLV01@gmail.com

Гапон Людмила Ивановна, д-р мед. наук, профессор, заведующая научным отделом клинической кардиологии, научный руководитель отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности; orcid.org/0000-0003-1795-9595

Шалаев Сергей Васильевич, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи; orcid.org/0000-0003-2724-4016

### Резюме

Сердечная недостаточность (СН) – широко распространенная патология, имеющая неблагоприятный прогноз. Диагностика СН, особенно ранних стадий, представляет определенные сложности в связи с неспецифичностью симптомов заболевания. Именно поэтому изучается возможность использования для диагностики СН различных лабораторных маркеров. В работе представлены данные актуальных исследований, отражающих диагностическое и прогностическое значение маркера фиброза растворимого ST2 (sST2) при острой и хронической СН. Показано, что sST2 может быть использован для диагностики СН как вспомогательный тест совместно с натрийуретическими пептидами. Представлены данные, позволяющие применять sST2 для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе общей и сердечной смерти, а также для оценки эффективности проводимой терапии у больных СН.

**Ключевые слова:** острая и хроническая сердечная недостаточность, маркер фиброза растворимый ST2, диагностика и оценка прогноза сердечной недостаточности

**Для цитирования:** Кремнева Л.В., Гапон Л.И., Шалаев С.В. Роль растворимого ST2 как маркера фиброза в диагностике и оценке прогноза сердечной недостаточности. *Креативная кардиология*. 2025; 19 (2): 155–161. DOI: 10.24022/1997-3187-2025-19-2-155-161

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 27.02.2025

Поступила после рецензирования 03.03.2025

Принята к печати 10.03.2025

Л.В. Кремнева<sup>1,2</sup>✉, Л.И. Гапон<sup>2</sup>, С.В. Шалаев<sup>1</sup>

## The role of soluble ST2 as a marker of fibrosis in the diagnosis and prognosis of heart failure

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tyumen, Russia

<sup>2</sup>Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russia

✉ Lyudmila V. Kremneva, Dr. Med. Sci., Professor; orcid.org/0000-0001-6331-1218, e-mail: KremnevaLV01@gmail.com

Lyudmila I. Gapon, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Scientific Division of Clinical Cardiology; orcid.org/0000-0003-1795-9595

Sergey V. Shalaev, Dr. Med. Sci., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Chair of Cardiology and Cardiac Surgery With a Course of Emergency Medical Care; orcid.org/0000-0003-2724-4016

### Abstract

Heart failure (HF) is a common disease with an unfavorable prognosis. The diagnosis of HF, especially in early stages, is difficult due to the non-specific nature of its symptoms. Therefore, the possibility of using different laboratory markers for the diagnosis of HF is being investigated. This paper presents data from recent studies

reflecting the diagnostic and prognostic value of the fibrosis marker soluble ST2 (sST2) in acute and chronic HF. It has been shown that sST2 can be used as an adjunct test in combination with natriuretic peptides for the diagnosis of HF. The data presented allow the use of sST2 to assess the risk of developing cardiovascular complications, including general and cardiac death, as well as the effectiveness of therapy in patients with HF.

**Keywords:** acute and chronic heart failure, soluble fibrosis marker ST2, diagnosis and prognosis of heart failure

**For citation:** Kremneva L.V., Gapon L.I., Shalaev S.V. The role of soluble ST2 as a marker of fibrosis in the diagnosis and prognosis of heart failure. *Creative Cardiology*. 2025; 19 (2): 155–161 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2025-19-2-155-161

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

Received February 27, 2025

Revised March 03, 2025

Accepted March 10, 2025

## Введение

Сердечная недостаточность (СН) – широко распространенная патология с неблагоприятным прогнозом. По данным эпидемиологических исследований, более 63 млн человек в мире страдают хронической СН (ХСН) [1]. После установления диагноза ХСН умирают в течение ближайших 5 лет более 50% больных [1]. По результатам исследования «Эпоха – ХСН», в Российской Федерации число пациентов с ХСН достигает 12 млн [2]. По предварительным результатам многоцентрового регистра «Приоритет – ХСН», доля больных ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка составляет 42,4%, с сохраненной фракцией выброса – 31,9%; ведущими причинами ХСН являются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция и трепетание предсердий; высока доля пациентов с сопутствующей хронической болезнью почек [3].

Диагностика ХСН, особенно ранних стадий, представляет определенные сложности ввиду неспецифичности симптомов заболевания. Поэтому существенную роль в диагностике ХСН, а также в оценке прогноза заболевания отводят лабораторным маркерам. Экспертами Европейского общества кардиологов для диагностики ХСН рекомендованы натрийуретические пептиды (НУП), сердечные тропонины, маркеры воспаления и фиброза, среди последних – фактор дифференцировки роста 15, растворимый ST2 (sST2), галектин-3 [4].

В клинической практике наиболее широко используются НУП, в частности уровень

мозгового НУП (BNP) и N-концевого фрагмента предшественника мозгового НУП (Nt-proBNP). Nt-proBNP является высокочувствительным маркером, который повышается уже на доклинической стадии ХСН. Однако данный маркер имеет определенные ограничения – его уровень зависит от возраста, пола, индекса массы тела, функции почек и других факторов. Поэтому актуальными являются поиск и внедрение в клиническую практику других маркеров ХСН, лишенных указанных недостатков.

В последнее время в диагностике и оценке прогноза ХСН уделяется особое внимание маркерам фиброза. Фиброз миокарда рассматривают как неотъемлемый компонент структурных изменений сердца, являющихся патоморфологической основой развития и прогрессирования ХСН. Фиброз миокарда сопровождается ухудшением эластических свойств сердца, снижением его сократительной способности, что ведет к развитию систолической или диастолической ХСН, нарушениям ритма сердца, включая внезапную сердечную смерть [5]. Было показано, что увеличение на 3% объема соединительной ткани в сердце, измеренного методом магнитно-резонансной томографии, сопровождается 50% нарастанием риска сердечно-сосудистых катастроф [6]. Представленные данные обосновывают важность изучения роли маркеров фиброза в патогенезе ХСН и оценке прогноза заболевания. В настоящее время только формируется доказательная база связи уровня биохимических маркеров фиброза с выраженностью фиброза в миокарде и возможностью использования указанных маркеров для

диагностики и оценки прогноза ХСН. Целью настоящей работы явилось обобщение данных литературы о значении маркера фиброза растворимого ST2 для диагностики и оценки прогноза сердечной недостаточности.

### **sST2 как маркер фиброза миокарда и хронической сердечной недостаточности**

ST2 был открыт в 1989 г. одновременно сотрудниками двух независимых лабораторий, работавшими с фибробластами. ST2 является членом семейства рецепторов интерлейкина-1 (IL-1R). В сердце ST2 экспрессируется преимущественно кардиомиоцитами и фибробластами в ответ на механическую нагрузку и перегрузку миокарда давлением [7]. ST2 имеет две изоформы. Трансмембранная изоформа (ST2L) – это мембраносвязанная изоформа с тремя внеклеточными доменами, одним трансмембранным и одним внутриклеточным доменом; она гомологична Toll-подобным рецепторам и другим рецепторам IL-1R. Другая изоформа ST2 является растворимой (sST2), содержится в кровотоке [7]. Лигандом для трансмембранной изоформы ST2L является интерлейкин-33 (IL-33) [8]. IL-33 продуцируется преимущественно фибробластами и кардиомиоцитами сердца в ответ на механическое растяжение последних или при их перегрузке давлением [7]. IL-33 оказывает кардиопротективный эффект в ответ на повреждение миокарда. В эксперименте показано, что IL-33 эффективно блокирует гипертрофию миокарда, вызванную ангиотензином II или фенилэфрином [7]. Итак, IL-33, взаимодействуя с ST2L, блокирует нейрогормональную активацию и тем самым предупреждает гипертрофию кардиомиоцитов и ремоделирование миокарда, составляющих патоморфологическую основу развития ХСН.

sST2 конкурентно связывается с IL-33 и блокирует взаимодействие последнего с ST2L, предотвращая кардиопротекторное действие IL-33 [8] и вызывая ремоделирование и фиброз сердца. В эксперименте на мышах не было выявлено изменений в апопто-

зе клеток сердца при лечении IL-33 [8]. Результаты экспериментальных исследований позволили авторам работы высказать предположение, что сигнальная система IL-33/ST2L является кардиопротекторной паракринной системой фибробластов и кардиомиоцитов, а sST2 – патофизиологическим фактором, который влияет на развитие и прогрессирование ХСН. Высокое содержание sST2 в кровотоке усиливает гипертрофию кардиомиоцитов и фиброз миокарда, что приводит к необратимым изменениям сердца и развитию ХСН.

### **Основные характеристики sST2**

sST2 является достаточно стабильным метаболитом, его уровень остается неизменным при хранении плазмы крови при комнатной температуре в течение 48 ч, при температуре 4 °C до 7 дней и 2 мес при температуре –20 °C [9].

Уровень нормы для sST2 в среднем составляет 18 нг/мл, а значения более 35 нг/мл ассоциированы с повышенным риском неблагоприятных событий [10, 11]. Содержание sST2 в крови зависит от возраста, пола, суточного ритма секреции. Уровень sST2 выше у мужчин, чем у женщин (в среднем 23,6 и 16,2 нг/мл соответственно), содержание нарастает с возрастом, пик продукции приходится на вторую половину дня [12]. sST2 продуцируется преимущественно фибробластами сердца и кардиомиоцитами после их стресса или повреждения. sST2 может вырабатываться также другими клетками – тучными, эпителиальными, эндотелиальными, клетками гладкой мускулатуры.

Повышение в кровотоке sST2 не является абсолютно специфичным для острой СН (ОСН) или ХСН. Увеличенный уровень sST2 зарегистрирован также при некоторых несердечных заболеваниях – бронхиальной астме, аутоиммунных заболеваниях, сепсисе и других [12]. Поэтому рекомендуют использовать sST2 для диагностики СН только как вспомогательный тест совместно с определением BNP и Nt-proBNP. Следует отметить, что уровни BNP и Nt-proBNP существенно изме-

няются при почечной недостаточности, нарастании индекса массы тела, в то время как содержание sST2 не зависит от функции почек и индекса массы тела [13]. Поэтому sST2 имеет преимущества над BNP и Nt-proBNP в диагностике ОЧН и ХСН у больных с нарушенной функцией почек и/или ожирением. Уровни sST2 коррелируют со степенью тяжести СН и быстро меняются при изменении состояния пациента на фоне терапии. Маркер sST2 в сравнении с BNP и Nt-proBNP имеет невысокую индивидуальную и референсную вариабельность и потому более высокую информативность.

### **Значение sST2 для диагностики острой и хронической сердечной недостаточности**

Для оценки возможности использования sST2 для диагностики различных сердечно-сосудистых заболеваний T. Zhang et al. был проведен метаанализ исследований, в которых определяли уровни этого маркера в крови у здоровых лиц, у больных стабильной стенокардией, в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ), а также при СН [10]. Результаты метаанализа свидетельствовали, что уровни sST2 в кровотоке статистически значимо не различались между группами пациентов со стабильной стенокардией, ИМ и у здоровых лиц. Более высокое содержание sST2 зарегистрировано только у больных с СН [10]. Авторы исследования предполагают, что если забор проб крови для определения sST2 проводился бы в более поздние сроки ИМ (спустя 72 ч), то, вероятно, были бы получены другие результаты в связи с тем, что ремоделирование миокарда обнаруживается, как правило, спустя 72 ч от начала ИМ. В данном же исследовании образцы крови были отобраны как можно раньше при госпитализации пациентов в клинику. Результаты метаанализа позволили авторам сделать вывод о том, что sST2 может быть использован как диагностический маркер СН [10].

В связи с неспецифичностью симптомов СН, в том числе одышки, нередко возника-

ют трудности с определением причины ее развития. Возможность использования sST2 для дифференциальной диагностики одышки, связанной с СН или с другими причинами, оценена в исследовании PRIDE [14]. Уровни sST2 и Nt-proBNP определены у 600 пациентов. Больные разделены на 2 группы: имевшие одышку и без одышки. Показано, что содержание sST2 было выше у больных с одышкой, обусловленной СН. В том же исследовании выявлено, что исходное содержание sST2 статистически значимо различалось у больных с летальным исходом на протяжении последующего года наблюдения и у выживших пациентов (67,5 и 35,8 нг/мл соответственно,  $P < 0,001$ ). Уровень sST2 явился предиктором годовой смертности больных с СН [14].

Таким образом, sST2 можно использовать для диагностики СН. Уровень sST2 коррелирует со степенью тяжести СН. Индекс массы тела, этиология СН, почечная и печеночная дисфункция мало влияют на уровни sST2 [15, 16]. Однако следует отметить, что в связи с повышением sST2 при некоторых несердечных заболеваниях рекомендуют использовать sST2 только как вспомогательный тест и применять его совместно с «классическими» маркерами СН BNP и Nt-proBNP.

### **Прогностическое значение sST2 у больных с сердечной недостаточностью**

Одним из наиболее ранних исследований, показавших возможность использования sST2 для оценки прогноза заболевания у больных ОЧН, была работа S. Boisot et al. [17]. Авторы выявили, что повышенные значения sST2 у больных с декомпенсацией СН существенно снижались при оптимизации терапии, а исходные уровни sST2 являлись предиктором 90-дневной смертности пациентов. Больные, у которых на фоне проводимой терапии регистрировали увеличение уровня sST2, и его содержание на 4-й день лечения превышало значение 46 нг/мл, имели высокую вероятность летального исхода. В исследовании также установлена равнозначная прогностическая

ценность sST2, BNP, Nt-proBNP. T. Mueller et al. получены данные о том, что высокие уровни sST2 у больных с острой декомпенсацией СН ассоциированы с повышенным риском годовой смертности, и ST2 превосходил Nt-proBNP в оценке годового прогноза [18]. В исследовании TRIUMPH sST2 также явился независимым предиктором неблагоприятных событий у больных ОЧН. Нарастание концентрации sST2 на фоне терапии в период амбулаторного наблюдения было ассоциировано с повышенным риском будущих осложнений. Показано, что серийные измерения sST2 в сравнении с оценкой только исходных уровней данного маркера позволяют выделить группу больных с наиболее высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, а динамика sST2 может быть использована для оценки эффективности проводимой терапии [19].

Прогностическое значение sST2 у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) было оценено в исследованиях MERLIN-TIMI 36 [20], K. Zhang et al. [21] и недавно проведенном метаанализе исследований H. Ji et al. [22]. В исследовании MERLIN-TIMI 36 пациенты с ОКС были поделены на 4 группы в зависимости от уровня sST2. Выявлено, что у больных с ОКС с уровнями sST2, находившимися в зоне самого высокого квартиля всех значений (выше 35 нг/мл), в течение последующих 30 дней наблюдения риск развития новой СН и сердечно-сосудистой смерти был более чем в 3 раза выше, чем у пациентов с концентрациями sST2 в зоне нижнего квартиля [20]. Результаты исследования K. Zhang et al. также указывали на ассоциацию повышенного уровня sST2 в подостром периоде ИМ с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом [21]. В недавно проведенном крупном метаанализе H. Ji et al., включавшем 13 исследований, оценено прогностическое значение sST2 более чем у 11 500 больных ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST на электрокардиограмме. Показано, что повышенный уровень sST2 был ассоциирован с высоким риском общей смертности, а также неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (сердечной смертностью, госпитализациями по по-

воду СН или обострениями ИБС) на протяжении последующего года наблюдения [22].

Аналогичные данные об sST2 как индикаторе неблагоприятного прогноза получены для больных ХСН. В крупном исследовании RHFS оценено прогностическое значение sST2 и Nt-proBNP у 1140 больных ХСН. sST2 явился предиктором смерти или трансплантации сердца, при этом риск неблагоприятных событий регистрировался при уровне sST2, превышавшем значение 36,3 нг/мл. Способность sST2 дифференцировать пациентов с ХСН с низким и высоким риском неблагоприятных событий была сопоставима с прогностической эффективностью Nt-proBNP [23].

Еще в одном крупном исследовании FH-ACTION наблюдали 910 больных со II–IV ФК ХСН по NYHA. Исходно у пациентов определены уровни sST2 и Nt-proBNP. Обнаружена прямая взаимосвязь между ФК ХСН и уровнями sST2. Неблагоприятный прогноз ХСН зарегистрирован у больных с уровнями sST2  $\geq 35$  нг/мл. Установлено, что при содержании sST2  $\geq 35$  нг/мл и Nt-proBNP  $\geq 857$  нг/мл риск смерти возрастал в 5,6 раза [24].

Прогностическое значение sST2 в отношении риска смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смерти было оценено в метаанализе A. Aito et al., включавшем семь исследований и данные о 6372 пациентах с ХСН [25]. Согласно данным метаанализа, sST2 явился предиктором не только сердечно-сосудистой смертности, но и смертности от всех причин, то есть уровень sST2 позволил выявить среди всех больных ХСН пациентов, имеющих высокий риск смерти [25].

Получены также данные, свидетельствующие о возможности использования sST2 для прогноза внезапной сердечной смерти (исследование MUSIC) [26]. В этом исследовании был оценен уровень sST2 у 36 пациентов с внезапной сердечной смертью и у 63 больных группы контроля. Выявлено, что в группе пациентов с ХСН с внезапной сердечной смертью уровень sST2 был статистически значимо выше, чем у больных группы контроля. sST2 явился предиктором внезапной сердечной смерти [26].

В целом sST2 рекомендуют использовать при СН как прогностический маркер, способный выявить пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, общей смертности и сердечной смерти. Согласно результатам большинства исследований, неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз регистрируется у пациентов с ХСН с уровнями sST2, превышающими значение 35 нг/мл.

### **sST2 в оценке эффективности терапии у больных с сердечной недостаточностью**

Еще одним важным направлением применения sST2 является возможность его использования для оценки эффективности проводимой терапии СН. Показано, что увеличение содержания sST2 на фоне проводимого лечения ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и повышенным риском смерти, а оптимизация терапии у больных с декомпенсацией ХСН приводит не только к улучшению клинического состояния пациентов, но и к уменьшению уровня sST2 и улучшению прогноза заболевания. Поэтому повышенные уровни sST2 способны выявлять пациентов с СН и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и необходимостью коррекции проводимой терапии. В частности, показана взаимосвязь между высоким уровнем sST2 и необходимостью увеличения дозы бета-блокатора для улучшения прогноза у больных, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST электрокардиограммы [27]. А.А. Скворцов и соавт. при анализе результатов собственной работы и ранее проведенных исследований пришли к выводу о том, что целевым уровнем снижения содержания sST2, свидетельствующим об успешности проводимой терапии и улучшающим прогноз у больных с декомпенсацией ХСН, следует считать величину 30% [28].

При изучении системы ST2L/IL-33 было предположено, что лекарственные средства с антифибротическим действием могут оказывать влияние на взаимодействие IL-33 с ST2L, то есть предположен новый механизм дей-

ствия указанных средств. В частности, предполагают, что бета-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов модулируют взаимодействие IL-33 и ST2L, увеличивая уровень IL-33, оказывающего антифибротический и кардиопротекторный эффекты [29]. Однако для подтверждения высказанного предположения требуются специально спланированные исследования.

### **Заключение**

Таким образом, повышенный уровень sST2 ингибирует взаимодействие ST2L с IL-33, приводит к гипертрофии кардиомиоцитов и фиброзу миокарда, развитию и прогрессированию ХСН. sST2 может быть использован для диагностики СН как вспомогательный тест, совместно с BNP и Nt-proBNP. Основное применение sST2 – выявление пациентов с СН с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Уровень sST2, превышающий значение 35 нг/мл, ассоциирован с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом у больных СН. Содержание sST2 может быть использовано также для контроля за эффективностью проводимой медикаментозной терапией больных СН. Механизм антифибротического эффекта антагонистов минералокортикоидных рецепторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, связанный с путем IL-33/ST2L, требует дальнейшего уточнения.

### **Литература/References**

1. Savarese G., Becher P.M., Lund L.H., Seferovic P., Rosano G.M.C., Coats A.J.S. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc. Res.* 2023; 118 (17): 3272–3287. DOI: 10.1093/cvr/cvac013
2. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021; 61 (4): 4–14. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
3. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologija.* 2021; 61 (4): 4–14 (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
3. Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Виллевалде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «Приоритет-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включен-

- ных пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28 (10): 5593. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5593
3. Shlyakhto E.V., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G. et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation «PRIORITET-CHF»: Initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28 (10): 5593 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5593
  4. Metra M., Tomasoni D., Adamo M., Bayes-Genis A., Fillipatos G., Abdelhamid M. et al. Worsening of chronic heart failure: definition, epidemiology, management and prevention. A clinical consensus statement by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2023; 25 (6): 776–791. DOI: 10.1002/ehf.2874
  5. Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Косарева С.Н., Барбараш О.Л. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. *Терапевтический архив*. 2017; 1: 88–93. DOI: 10.17116/terarkh201789188-93
  6. Karetnikova V.N., Kashtalap V.V., Kosareva S.N., Barbarash O.L. Myocardial fibrosis: Current aspects of the problem. *Therapeutic Archive*. 2017; 1: 88–93 (in Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201789188-93
  7. Wong T.C., Piehler K., Meier C.G., Testa S.M., Klock A.M., Aneizi A.A. et al. Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality. *Circulation*. 2012; 126: 1206–1216. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089409
  8. Sanada S., Hakuno D., Higgins L.J., Schreiter E.R., McKenzie A.N.S., Lee R.T. et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *JCI. J. Clin. Invest.* 2007; 117 (6): 1538–1549. DOI: 10.1172/JCI30634
  9. Schmitz J. 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
  10. Dieplinger B., Januzzi J.L., Steinmair M., Gabriel C., Poelz W., Haltmayer M., Mueller T. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma The Presage™ ST2 assay. *Clinical Chimica Acta*. 2009; 409: 33–40. DOI: 10.1016/j.cca.2009.08.010
  11. 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
  12. Dattagupta A., Immaneni S. ST2: Current status. *Indian Heart J.* 2018; 70: S96–101. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.03.001
  13. Coglianese E.E., Larson M.G., Vasan R.S., Ho J.E., Ghorbani A., McCabe E.L. et al. Distribution and clinical correlates of the interleukin receptor family member soluble ST2 in the Framingham Heart Study. *Clin. Chem.* 2012; 58: 1673–1681. DOI: 10.1373/clinchem.2012.192153
  14. Jin X.L., Huang N., Shang H., Zhou M.C., Hong Y., Cai W.Z., Huang J. Diagnosis of chronic heart failure by the soluble suppression of tumorigenicity 2 and N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *J. Clin. Lab. Anal.* 2018; 32: e22295. DOI: 10.1002/jcla.22295
  15. Januzzi J.L., Peacock W.F., Maisel A.S., Chae C.U., Jesse R.L., Baggish A.L. et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 607–613. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.05.014
  16. Mueller T., Jaffe A.S. Soluble ST2: Analytical considerations. *Am. J. Cardiol.* 2015; 115 (suppl 7): 88–218. DOI: 10.1016/amjcard.2015.01.035
  17. Сонгуров Р.Н. Биомаркер растворимый ST2 как инструмент стратификации риска у пациентов с сердечной недостаточностью. *Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2023; 24 (2): 97–106. DOI: 10.24022/1810-0694-2023-24-2-97-106
  18. Songurov R.N. Soluble ST2 biomarker as a risk stratification tool in patients with heart failure. *The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases*. 2023; 24 (2): 97–106 (in Russ.). DOI: 10.24022/1810-0694-2023-24-2-97-106
  19. 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
  20. Mueller T., Dieplinger B., Gegenhuber A., Poelz W., Pacher R., Haltmayer M. et al. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Clin. Chem.* 2008; 54 (4): 752–756. DOI: 10.1373/clinchem.2007.096560
  21. Копьева К.В., Гракова Е.В., Тепляков А.Т. Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-proBNP и интерлейкиновых рецепторов членов семейства ST2. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 7 (1): 94–101. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101
  22. Kopeva K.V., Grakova E.V., Teplyakov A.T. Novye marker serdechnoi nedostatochnosti: znachenie dlia diagnostiki i prognozirovaniia Nt-proBNP i interleikinovykh receptorov chlenov semeistva ST2. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. 2018; 7 (1): 94–101 (in Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101
  23. Kohli P., Bonaca M.P., Kakkar R., Kudanova A.Y., Scirica B.M., Sabatine M.S. et al. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 Trial. *Clin. Chem.* 2012; 58 (1): 257–266. DOI: 10.1373/clinchem.2011.173369
  24. Zhang K., Zhang X.C., Mi Y.H., Liu J. Predicting value of serum soluble ST2 and interleukin-33 for risk stratification and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Chin. Med. J.* 2013; 126: 3628–3631. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20130145
  25. Ji H., Yuan Z., Jiang W., Chen J. Long-term prognostic importance of high levels of sST2 in patients with AMI: a meta-analysis. *Am. J. Transl. Res.* 2024; 16 (1): 1–11. DOI: 10.62347/HAQL3794
  26. 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. *Circulation: Heart Failure*. 2011; 4 (2): 180–187. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223
  27. Felker G.M., Fiuzat M., Thompson V., Shaw L.K., Neely M.L., Adams K.F. et al. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: association with functional capacity and long-term outcomes. *Circulation: Heart Failure*. 2013; 6 (6): 1172–1179. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000207
  28. Aimo A., Vergaro G., Passino C., Ripoli A., Ky D., Miller W.L. et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 in chronic heart failure. *JACC: Heart Failure*. 2017; 5 (4): 280–286. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.010
  29. Pascual-Figal D.A., Ordóñez-Lanos J., Tornel P.L., Vazquez R., Puig T., Valdes M. et al. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (23): 2174–2179. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.041
  30. Huang W.P., Zheng X., He L., Su X., Liu C.W., Wu M.X. et al. Role of soluble ST2 levels and beta-blockers dosage on cardiovascular events of patients with unselected ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin. Med. J.* 2018; 31 (11): 1282–1288. DOI: 10.4103/0366-6999.232819
  31. Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Муксимова М.Д. sST2 – биомаркер для оценки прогноза и мониторингирования больных декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2019; 59 (11S): 18–27. DOI: 10.18087/cardio.n765
  32. Skvortsov A.A., Narusov O.Yu., Muksinova M.D. Soluble ST2 – biomarker for prognosis and monitoring in decompensated heart failure. *Kardiologia*. 2019; 59 (11S): 18–27 (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.n765
  33. Thanikachalam P.V., Ramamurthy S., Sainath P.B., Radhakrishnan B. Repurposing of IL-33/ST2 modulating drugs as a cardioprotective agent: a promising approach. *J. Pharm. Innovation*. 2024; 19 (7): 94–104. DOI: 10.1007/s12247-024-09818-w

**Вклад авторов:** Кремнева Л.В. – написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи; Гапон Л.И. – обзор публикаций по теме статьи, проверка содержания статьи; Шалаев С.В. – проверка содержания статьи, редактирование статьи, утверждение рукописи для публикации.

**Contribution:** Kremneva L.V. – writing – original draft, resources; Gapon L.I. – resources, supervision and validation; Shalaev S.V. – supervision and validation, editing, approval of the final version.