

Биомаркеры ST2 и интерлейкин 33 в оценке кардиального воспаления, фиброза и прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Драпкина О. М.¹, Концевая А. В.¹, Кравченко А. Я.², Будневский А. В.², Токмачев Р. Е.², Черник Т. А.²

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это патология, которая охватывает >37 млн человек в мире. Несмотря на внедрение в практику новых лекарственных препаратов, доказавших свою эффективность в лечении пациентов с ХСН, продолжительность жизни этих больных растёт медленными темпами. При этом недостаточный эффект нейрогормональных блокаторов для лечения пациентов с ХСН с сохранённой фракцией выброса (ХСНсФВ), которая преобладает в общей структуре ХСН, указывает на существенную роль неустоенных патологических процессов в развитии данной формы заболевания. В рамках изучения патогенеза ХСНсФВ в последние годы активно изучается роль кардиального фиброза, вероятными биомаркерами которого являются интерлейкин (ИЛ) 33 и стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (ST2). В данном литературном обзоре рассматриваются влияние взаимодействия ИЛ-33/ST2 как биомаркера кардиального фиброза на течение ХСН и возможности его практического применения.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, биомаркеры, ST2, ИЛ-33.

Отношения и деятельность: нет.

¹Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва; ²ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия.

Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Концевая А. В. — д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Кравченко А. Я. — д.м.н.,

профессор, профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-0297-1735, Будневский А. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-1171-2746, Токмачев Р. Е. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-6379-4635, Черник Т. А. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-1371-0848.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ch01@mail.ru

АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ББ — бета-блокаторы, ВСС — внезапная сердечная смерть, ИЛ — интерлейкин, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса, LVAD — искусственный левый желудочек сердца, ST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, sST2 — растворимая форма стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2.

Рукопись получена 28.05.2021

Рецензия получена 30.07.2021

Принята к публикации 14.09.2021



Для цитирования: Драпкина О. М., Концевая А. В., Кравченко А. Я., Будневский А. В., Токмачев Р. Е., Черник Т. А. Биомаркеры ST2 и интерлейкин 33 в оценке кардиального воспаления, фиброза и прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S3):4530. doi:10.15829/1560-4071-2021-4530

Biomarkers ST2 and interleukin 33 for assessing the severity of cardiac inflammation and fibrosis in patients with chronic heart failure

Drapkina O. M.¹, Kontsevaya A. V.¹, Kravchenko A. Ya.², Budnevskiy A. V.², Tokmachev R. E.², Chernik T. A.²

Chronic heart failure (CHF) is a pathology that affects more than 37 million people worldwide. Despite the introduction of new drugs into practice, that have proven their effectiveness in the treatment of patients with CHF, the life expectancy of these patients is growing at a slow pace. At the same time, the insufficient effect of neurohormonal blockers for the treatment of patients with CHF with preserved ejection fraction (CHFpEF), which prevails in the general structure of CHF, indicates a significant role of unidentified pathological processes in the development of this form of the disease. In recent years, the role of cardiac fibrosis has been actively studied within the framework of the investigation of the pathogenesis of CHFpEF, the probable biomarkers of which are interleukin (IL) 33 and suppression of tumorigenicity 2 (ST2). This literature review examines the influence of the IL-33/ST2 interaction as a biomarker of cardiac fibrosis on the course of CHF and the possibilities of its practical application.

Keywords: heart failure, biomarkers, ST2, IL-33.

Relationships and Activities: none.

¹National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ²N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Kravchenko A. Ya. ORCID: 0000-0003-0297-1735, Budnevskiy A. V. ORCID: 0000-0002-1171-2746, Tokmachev R. E. ORCID: 0000-0001-6379-4635, Chernik T. A. ORCID: 0000-0003-1371-0848.

*Corresponding author: ch01@mail.ru

Received: 28.05.2021 **Revision Received:** 30.07.2021 **Accepted:** 14.09.2021

For citation: Drapkina O. M., Kontsevaya A. V., Kravchenko A. Ya., Budnevskiy A. V., Tokmachev R. E., Chernik T. A. Biomarkers ST2 and interleukin 33 for assessing the severity of cardiac inflammation and fibrosis in patients with chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):4530. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4530

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это патология, которая охватывает >37,7 млн человек в мире [1]. Кроме повсеместной широкой рас-

пространённости, ХСН можно охарактеризовать как патологию, связанную с большими экономическими потерями из-за инвалидизирующего характера за-

болевания, высокой смертности пациентов, а также частой потребности в их госпитализации [2, 3].

Несмотря на внедрение в практику новых лекарственных препаратов, доказавших свою эффективность в лечении пациентов с ХСН, таких как бета-адреноблокаторы (ББ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, продолжительность жизни больных растет медленными темпами. Так, в период с 2000 по 2012гг в Великобритании абсолютная 5-летняя выживаемость при ХСН увеличилась всего на 7,2% [4].

Достигнутые успехи в терапии ХСН стали возможными, в т.ч. благодаря накоплению знаний о патофизиологических процессах, лежащих в её основе. Широкое распространение получила нейрогормональная теория, объяснившая преимущественно течение ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка. Однако недостаточный эффект нейрогормональных блокаторов для лечения пациентов с ХСН с сохранённой ФВ (ХСНсФВ), которая преобладает в общей структуре ХСН, указывает на существенную роль других патологических процессов в развитии данной формы заболевания [5]. Ожидаемая доля пациентов с ХСНсФВ на данный момент составляет 65% [6].

Помимо классической нейрогормональной теории патогенеза ХСН, была выдвинута теория хронического субклинического воспаления [7]. Было установлено, что повышенные уровни провоспалительных цитокинов являются предикторами неблагоприятного течения ХСН вне зависимости от степени сохранности ФВ [8, 9]. Но и этот подход не позволяет исчерпывающе охарактеризовать процессы, лежащие в основе формирования ХСНсФВ. В последние годы активно изучается роль кардиального фиброза в развитии данной формы ХСН.

Кардиальный фиброз характеризуется интерстициальным накоплением белков фиброзного внеклеточного матрикса, включая коллагены, что приводит к изменению механических свойств сердечной ткани [10]. Исходом этого процесса является формирование диастолической и систолической дисфункций, которые в конечном итоге приводят к возникновению ХСН.

Перспективными биомаркерами для оценки указанных патологических процессов в сердечной мышце являются интерлейкин (ИЛ)-33 и стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (ST2).

Цель данного обзора — рассмотреть роль ИЛ-33, ST2 и их взаимодействия как биомаркеров кардиального воспаления и фиброза при ХСН.

Методология поиска источников

Поиск источников литературы проводился в базах данных PubMed, MedLine, Google Scholar, Science Direct, РИНЦ. Охват поиска включал статьи, опубли-

кованные с 1989г по 2021г. Рассматривались англоязычные и русскоязычные источники. Поиск проводился по следующим ключевым словам: “сердечная недостаточность”, “биомаркеры”, “ST2”, “ИЛ-33”, “heart failure”, “biomarkers”, “IL-33” и их парным комбинациям.

Интерлейкин 33 и его функциональные свойства

В настоящее время активно изучается роль ИЛ-33 и ST2 в патогенезе ряда хронических заболеваний, в т.ч. ХСН. ИЛ-33 был впервые описан в 1999г как белок DVS27, сверхэкспрессируемый при вазоспазме, вызванном субарахноидальным кровоизлиянием на модели собак [11]. В этом исследовании было выдвинуто предположение, что ген *DVS27* кодирует ядерный белок, который может быть связан с воспалением. Позже, в 2003г, этот белок был охарактеризован на молекулярном уровне как ядерный фактор, экспрессируемый клетками эндотелия одного из типов венул [12]. Эндотелиальные клетки оказались способными к аномальной активации лимфоцитов, способствуя тем самым усилению и поддержанию хронического воспаления.

Schmitz J, et al. (2005) идентифицировали ИЛ-33 у человека и мыши, определили его принадлежность семейству ИЛ-1 и изучили его свойства [13]. Было установлено, что ИЛ-33, подобно другим членам данного семейства, продуцируется в форме предшественника и может расщепляться каспазами. Очищенный ИЛ-33 *in vitro* или *in vivo* стимулировал выработку Th2-ассоциированных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13). Существенная экспрессия матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) ИЛ-33 была зафиксирована в гладкомышечных клетках, фибробластах и эпителиальных клетках бронхов и бронхиол. В этой же работе было установлено сродство к ИЛ-33 рецептора ИЛ-1 — ST2, ранее считавшегося орфанным (*прим. авт.*: орфанный рецептор — рецептор, лиганд которого ещё не найден).

ИЛ-33 существует в двух формах: полноразмерный белок (fIL-33) и зрелый (mIL-33). Полноразмерная форма осуществляет регуляцию синтеза РНК в ядре клетки, зрелая форма служит внеклеточным цитокином после высвобождения в ответ на воспаление или некроз. ИЛ-33 пассивно высвобождается из поврежденных клеток в качестве тканевого барьерного компонента в ответ на воспалительные стимулы или повреждение клеток. Обе формы способны связываться и передавать сигналы через свой рецептор ST2. При этом mIL-33 имеет сродство к рецептору и биоактивность в 10 раз выше, чем fIL-33 [14].

Воспалительная микросреда может усугублять связанные с заболеванием функции ИЛ-33 за счет образования его высокоактивных зрелых форм. Было показано, что нейтрофильные сериновые протеазы, такие как катепсин G и эластаза, которые секрети-

Таблица 1

Основные исследования связи ИЛ-33/ST2 и ХСН

Автор	Страна, год	Исследуемые популяции, число участников (n), период наблюдения	Основные результаты	Номер источника
Скворцов А. А.	2017г, Россия	Когортное исследование (n=159), средний период наблюдения 295,3 дня	Недостаточное снижение sST2 за период госпитализации из-за декомпенсации ХСН является предиктором неблагоприятных исходов (RR =6,755).	22
Гракова Е. В.	2019г, Россия	Когортное исследование (n=35), средний период наблюдения 12 мес.	При ИБС с ХСН со сниженной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка sST2 позволяет с высокой степенью вероятности прогнозировать неблагоприятные события (ОШ =2,14).	28
Ky B	2012г, США	Когортное исследование (n=1141), средний период наблюдения 2,8 лет	При повышении ST2 повышен риск смерти/трансплантации сердца при ХСН. Риск неблагоприятных исходов выше при ХСН неишемической этиологии (RR =1,7), чем при ишемической ХСН (RR =1,3).	29
Gaggin HK	2013г, США	Когортное исследование (n=151), средний период наблюдения 10 мес.	Исходно низкий уровень ST2 с высокой дозой ББ обеспечивал низкий риск сердечно-сосудистых событий при сравнении с исходно высоким уровнем ST2 и высокой дозой ББ (ОШ =2,5).	31
Anand IS	2014г, США	Когортное исследование (n=5010), средний период наблюдения 23 мес.	Нарастание вероятности неблагоприятных исходов возникает при sST2 >33,2 нг/мл, низкий уровень не влияет на прогноз. Терапия валсартаном снижает ST2.	33
Bayes-Genis A	2014г, Испания	Когортное исследование (n=891), средний период наблюдения 33,4 мес.	Повышенный уровень sST2 — предиктор смерти от всех причин у пациентов с ХСН (RR =1,040). Снижение sST2 в периферической крови уменьшает вероятность неблагоприятных исходов.	34
Nah EH	2020г, Южная Корея	Поперечное исследование (n=41806)	Не было обнаружено связи между уровнем sST2 и субклинической дисфункцией сердца.	35
Firouzabadi N	2020г, Иран	Поперечное исследование (n=66)	Отсутствовала разница между уровнями sST2 между пациентами с ХСН и здоровой группой контроля. Терапия карведилолом не влияла на уровень sST2.	36
Tseng CCS	2018г, Нидерланды	Ретроспективное исследование (n=38)	Уровни sST2 были значительно выше у данной группы пациентов непосредственно перед имплантацией LVAD и существенно снизились во время поддержки LVAD. sST2 может быть использован в качестве биомаркера для мониторинга результатов терапии.	37
Tseng CCS	2018г, Нидерланды	Поперечное исследование (n=38)	Наблюдалась выраженная активация ИЛ-33/ST2 сигнального пути в миокарде пациентов с тяжелой ХСН. При этом не наблюдалось корреляции между уровнем sST2 периферической крови и выраженностью кардиального фиброза.	38
Pascual-Figal DA	2009г, Испания	Ретроспективное исследование (n=99)	Повышенный уровень sST2 — фактор риска ВСС у амбулаторных пациентов с легкой или умеренной ХСН и систолической дисфункцией левого желудочка.	42

Сокращения: ББ — бета-блокаторы, ВСС — внезапная сердечная смерть, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ОШ — отношение шансов, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, LVAD — искусственный левый желудочек сердца, RR — относительный риск, ST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, sST2 — растворимая форма стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2.

руются во время воспаления, регулируют активность ИЛ-33, расщепляя fIL-33 до биологически высоко-активных зрелых форм *in vivo* [15]. Регулирование биоактивности ИЛ-33 с помощью сериновых протеаз нейтрофилов может быть особенно важным при стерильном нейтрофильном воспалении, которое, как считается, вносит вклад в патогенез ряда острых и хронических заболеваний. В этой же работе было установлено, что расщепление каспазой-1 приводит к инактивации ИЛ-33, а не к активации, как было принято считать ранее.

ST2 и его функциональные свойства

Рецептор ST2 был выделен на 10 лет раньше, чем его лиганд — ИЛ-33 [16]. Tomioka S (1989) сообщил о клоне комплементарной ДНК, который кодирует

белок, очень сходный по последовательности с членами суперсемейства иммуноглобулинов. ST2 преимущественно экспрессируется иммунными клетками, участвующими во врожденном иммунитете, включая тучные клетки, врожденные лимфоидные клетки 2 типа (ILC2), макрофаги, дендритные клетки, эозинофилы, базофилы, естественные клетки-киллеры (NK-клетки). Кроме того, ST2 экспрессируется клетками, участвующими в адаптивном иммунитете, такими как CD4⁺, CD8⁺ и T-регуляторные клетки [17].

ST2 в своей трансмембранной форме экспрессируется главным образом на тучных клетках и клетках Th2 и связан с их важными функциями. Кроме трансмембранной формы, посредством альтернативного процессинга происходит формирование растворимой формы.

У человека существует четыре изоформы ST2, две из которых можно назвать основными: трансмембранная — ST2L и растворимая — sST2. Все четыре изоформы образуются из одного транскрипта, для каждой из которых существует уникальный промотор, определяющий результат транскрипции. ИЛ-33 передает сигналы и запускает реакции через рецептор ST2L. Растворимая изоформа sST2 действует как рецептор-ловушка для свободного ИЛ-33, предотвращая передачу сигналов ST2/ИЛ-33 [18].

Связь ИЛ-33/ST2

Особенности взаимодействия ИЛ-33 и ST2 изучали Sanada S, et al. (2007). Ими было установлено, что ИЛ-33 представляет собой белок, индуцируемый биомеханическими триггерами и синтезируемый преимущественно сердечными фибробластами. Он является антагонистом ангиотензина II и фенилэфрина, что делает его способным подавлять гипертрофию миокарда. Авторы эксперимента создавали у мышей перегрузку миокарда давлением, при этом у части животных была заблокирована передача сигнала ИЛ-33/ST2. В этой группе наблюдали более выраженную гипертрофию и дилатацию левого желудочка, более выраженный фиброз и снижение выживаемости по сравнению с контрольной группой. По-видимому, взаимодействие ИЛ-33/ST2 активно на фоне перегрузки давлением. Кроме того, лечение рекомбинантным ИЛ-33 уменьшало гипертрофию и фиброз и улучшало выживаемость в контрольной группе, но не у особей с заблокированной передачей сигнала ИЛ-33/ST2. Это позволило отнести взаимодействие ИЛ-33/ST2 к механически активируемой кардиопротекторной паракринной системе [19]. В этом же исследовании было определено, что введение sST2 дозозависимо снижало антигипертрофический эффект ИЛ-33, что позволило рассматривать его как рецептор-ловушку.

В ряде клинических исследований была показана связь повышенного уровня sST2 и заболеваний, характеризующихся фиброзом [20, 21]. Оба типа клеток — кардиомиоциты и фибробласты — ответственны за синтез ИЛ-33 и sST2, а уровни их экспрессии увеличиваются в ответ на миокардиальный стресс. Эта подтверждается тем, что неоднократно фиксировались высокие концентрации sST2 у пациентов с инфарктом миокарда и острой сердечной недостаточностью, коррелировавшие с параметрами величины инфаркта, сердечной дисфункции, гемодинамических и нейрогормональных нарушений [22, 23]. В связи с этим имеются основания считать, что sST2 является биомаркером неблагоприятного исхода у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [24].

Имеющиеся данные о взаимодействии ИЛ-33/ST2 показали, что оно вовлечено во множество био-

логических процессов, таких как развитие и регуляция иммунного ответа, восстановление нормального гомеостаза тканей путем поддержания процесса заживления ран [25]. Однако сигнальный путь ИЛ-33/ST2 может также приводить к потере баланса между процессами системного воспаления и регенерации тканей. В конечном итоге это приводит к ремоделированию, что является признаком фиброза.

Кроме данных об антифибротических и антигипертрофических эффектах, были получены сведения о влиянии ИЛ-33 на снижение апоптоза кардиомиоцитов [26]. ИЛ-33 дозозависимо снижал долю погибших вследствие гипоксии кардиомиоцитов. Его защитные свойства нейтрализовались при добавлении sST2, при этом сам sST2 не индуцировал апоптоз независимо от его выраженности, что подтверждало гипотезу о рецепторе-ловушке. Дополнительное антиапоптотическое свойство ИЛ-33 заключается в снижении уровня каспазы-3, активация которой играет одну из ключевых ролей в процессе апоптоза, и активации антиапоптотических факторов, таких как нуклеарный фактор κ B (NF- κ B).

Более подробно процесс воздействия ИЛ-33 на фибробласты рассмотрели в своём эксперименте Zhu J и Carver W (2012) [27]. Они изолировали сердечные фибробласты крыс, которые затем инкубировали с различными концентрациями ИЛ-33, основываясь на ранее опубликованных сведениях. В течение 24 ч было зафиксировано значительное снижение миграционной способности сердечных фибробластов крыс после использования более высоких концентраций ИЛ-33. При этом ИЛ-33 не повлиял на экспрессию большинства интерстициальных коллагенов (I и III типа) при воздействии на изолированные сердечные фибробласты крыс.

Связь ИЛ-33/ST2 и ХСН

Имеются сведения о том, что повышенные уровни sST2 ассоциируются с неблагоприятными исходами при ряде сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. и при ХСН [28]. Прогностическое значение растворимой формы ST2 было изучено Ку В, et al. (2012) [29], обследовавшими когорту из 1141 пациента с ХСН различной этиологии. Уровень ST2 определялся однократно. Было установлено, у пациентов с повышенным уровнем ST2 ХСН протекала более тяжело, и был также увеличен риск смерти или трансплантации сердца. Риск неблагоприятных исходов, связанный с повышением уровня ST2, оказался более выраженным у пациентов с неишемической этиологией ХСН (скорректированный относительный риск = 1,7; 95% доверительный интервал 1,4–2,0; $p < 0,0001$) по сравнению с пациентами с ишемическими причинами ХСН (скорректированный относительный риск = 1,3; 95% доверительный интервал 1,0–1,6; $p = 0,024$). Кроме того, совместное применение ST2

с N-терминальным предшественником натрийуретического пептида в модели было более эффективным инструментом для определения прогноза, чем использование данных биомаркеров в отдельности.

Так как повышение sST2 указывает на процессы ремоделирования миокарда, то возникает вопрос, изменяется ли этот параметр при применении антиремоделирующей терапии у пациентов с ХСН, а именно ББ, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Имеются данные, что увеличение дозы ББ напрямую связано с последующим снижением sST2 и изменением индексов ремоделирования желудочков [30]. Предпринимались попытки более подробной оценки зависимости уровней sST2 от дозировки ББ и их влияния на прогноз. В исследовании Gaggin HK, et al. (2013) оценивали исходные значения sST2 и конечную достигнутую дозировку ББ. Средняя частота сердечно-сосудистых событий была самой низкой для пациентов с низкими исходными значениями sST2, которые получали высокие дозы ББ. Промежуточный результат был получен у пациентов с низкими значениями sST2, у которых титрование ББ не было доведено до высоких доз, и пациентов с повышенными значениями sST2, получавших высокие дозы ББ. Самая высокая частота сердечно-сосудистых событий наблюдалась у участников исследования с высокими исходными концентрациями sST2, получающих низкие дозы ББ. Возраст, пол, скорость клубочковой фильтрации и уровни N-терминального предшественника натрийуретического пептида не влияли на результаты определения прогноза [31]. Фактически, пациенты с самым высоким риском последующих сердечно-сосудистых событий были идентифицированы по повышенному исходному значению sST2, но максимальный контроль риска не был полностью реализован у тех, кто не получал достаточной дозы ББ. В этом же исследовании не было обнаружено взаимосвязи между терапией АМКР и значениями sST2. Однако в более ранних исследованиях было доказано снижение степени фиброза и улучшение сердечной функции, а следовательно, благоприятное влияние на прогноз при применении АМКР [32].

Anand IS, et al. (2014) изучали прогностическое значение изменений уровня sST2 под действием терапии валсартаном. Было получено, что выраженное нарастание вероятности неблагоприятных исходов начиналось с уровня sST2, превышающего 33,2 нг/мл. Исходные значения sST2 были выше у мужчин, чем у женщин, но при этом взаимосвязь между уровнем sST2 и исходами для пациентов обоих полов была одинакова. Отмечено, что в группе валсартана по сравнению с группой плацебо были более низкие значения sST2. Важным результатом исследования также является то, что повышение уровня указанно-

го биомаркера в крови приводило к увеличению вероятности сердечно-сосудистых событий, тогда как его снижение не влияло на прогноз [33].

Однако имеются наблюдения и об обратных эффектах, в которых снижение sST2 в периферической крови указывало на снижение вероятности неблагоприятных исходов, что свидетельствует о недостаточной изученности данной проблемы [34].

Неэффективность использования ST2 для определения субклинической дисфункции сердца у здоровых пациентов с нормальными результатами эхокардиографии была определена в исследовании Nah EH, et al. [35]. Авторы объясняют это вариабельностью причин незначительного повышения ST2 в организме, следовательно, анализ уровня рассматриваемого биомаркера у здорового человека крайне затруднителен. Подобные результаты были получены при исследовании небольшой группы пациентов с ранними формами ХСН (n=44) и отсутствием анамнеза декомпенсаций состояния [36]. Кроме того, все пациенты с ХСН были разделены на тех, кто получал ББ (карведилол), и тех, кто не получал ББ из-за наличия противопоказаний (n=19). По результатам исследования не было выявлено связи между кардиопротективным эффектом карведилола и уровнями ИЛ-33 и sST2 в сыворотке.

Tseng CCS, et al. (2016) оценили уровни sST2 у пациентов в терминальной стадии ХСН, а затем повторили исследование после имплантации искусственного левого желудочка сердца (LVAD). Уровни sST2 были значительно выше у данной группы пациентов непосредственно перед имплантацией LVAD (медиана 74,2 нг/мл) и существенно снизились во время поддержки LVAD до 29,5 нг/мл ($p < 0,001$). Большинство пациентов достигло нормализации уровня sST2 спустя 3 мес. после имплантации LVAD. Исходный уровень sST2 не коррелировал ни с одним из протестированных клинических факторов (пол, этиология и продолжительность ХСН, функция правого желудочка и почек), что, по всей видимости, может быть объяснено степенью фиброза миокарда. Авторы сделали вывод о возможности использования sST2 в качестве биомаркера для мониторинга результатов терапии [37].

В более позднем исследовании Tseng CCS, et al. (2018) поставили задачу определить взаимосвязи между фиброзом и передачей сигналов ИЛ-33/ST2 у пациентов с терминальной сердечной недостаточностью непосредственно перед имплантацией LVAD. Это было необходимо для прогнозирования обратного ремоделирования миокарда и в конечном итоге выявления пациентов, у которых может произойти восстановление сердечной функции после имплантации LVAD. Уровень мПНК sST2 сильно и положительно коррелировал с гистологической выраженностью фиброза ($r=0,43$, $p=0,001$) и уровнем мПНК

трансформирующего ростового фактора бета-1 миокарда ($r=0,54$, $p=0,001$) — профибротической сигнальной молекулой. Сильные корреляции были также обнаружены между уровнями мРНК миокардиального ИЛ-33 и степенью фиброза ($r=0,46$, $p=0,007$) и профибротическими сигнальными белками фактора роста соединительной ткани и трансформирующего ростового фактора бета-1 ($r=0,81$, $p<0,001$ и $r=0,84$, $p<0,001$, соответственно). Однако значимой корреляции между степенью сердечного фиброза и уровнями sST2 в плазме при этом обнаружено не было ($r=-0,19$, $p=0,264$) [38]. Полученные в данном исследовании результаты могут трактоваться двояко. Во-первых, отсутствие связи фиброза с растворимым ST2 в плазме свидетельствует о том, что уровни циркуляции в большей степени связаны с иными факторами, но не фиброзом сердца. Другое объяснение того, что sST2 в плазме и фиброз не коррелировали, может заключаться в том, что общий плохой статус пациентов с терминальной стадией ХСН является основным определяющим фактором уровней sST2. Возможно, у пациентов с менее тяжелой сердечной недостаточностью и без сопутствующих заболеваний, влияющих на ST2, уровни sST2 в плазме могут больше соответствовать степени сердечного фиброза.

Взаимосвязь уровней sST2 и вероятности внезапной сердечной смерти при ХСН

Предпринималась попытка определить, может ли sST2 применяться для идентификации пациентов с риском внезапной сердечной смерти (ВСС). На данный момент для этих целей принято опираться на ФВ левого желудочка, продолжительность комплекса QRS на электрокардиограмме и наличие неустойчивой желудочковой тахикардии [39]. Тем не менее механизм ВСС остаётся неясным, и необходимы дополнительные диагностические тесты для замены или дополнения существующих в настоящее время инструментов для лучшего прогнозирования этого осложнения у пациентов с ХСН. Ранее было обна-

ружено, что концентрация sST2 позволяет прогнозировать уровень смертности при остром коронарном синдроме [40], а также при долгосрочном наблюдении за пациентами после приступа острой сердечной недостаточности [41].

Результаты исследования Pascual-Figal DA, et al. (2009) показали, что повышенный сывороточный уровень sST2 был прогностическим фактором ВСС у амбулаторных пациентов с легкой или умеренной ХСН и систолической дисфункцией левого желудочка. Прогностическая ценность sST2 не зависела от других клинических переменных и, что важно, предоставляла дополнительную информацию при наличии данных об уровне N-терминального предшественника натрийуретического пептида. Независимыми предикторами летального исхода выступали также диаметр левого предсердия и скорость клубочковой фильтрации [42].

Заключение

К настоящему моменту имеющиеся данные указывают на то, что взаимодействие ИЛ-33/ST2 в определенной степени связано с кардиальным фиброзом и хроническим субклиническим воспалением. sST2 можно рассматривать в качестве прогностического биомаркера у пациентов с ХСН II-III функционального класса и использовать для контроля эффективности антиремоделлирующей терапии, в т.ч. инвазивного лечения у пациентов с тяжелой ХСН. Для групп риска среди здорового населения и пациентов с начальными и терминальными формами ХСН результаты исследований прогностического значения sST2 неоднозначны, что диктует необходимость проведения дополнительных исследований и определения границ эффективного использования указанных биомаркеров.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):368-78. doi:10.1038/nrcardio.2016.25.
2. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.). Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4083.
3. Abouezzeddine OF, Redfield MM. Who Has Advanced Heart Failure? Definition and Epidemiology. *Congest Heart Fail*. 2011;17(4):160-8. doi:10.1111/j.1751-7133.2011.00246.x.
4. Taylor C, Ordóñez-Mena JM, Roalke AK, et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. *BMJ*. 2019;364:i223. doi:10.1136/bmj.i223.
5. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:399-410. doi:10.1161/01.cir.0000442015.53336.12.
6. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7-11. doi:10.15420/cfr.2016.25.2.
7. Tokmachev RE, Budnevsky AV, Kravchenko AY. The role of inflammation in the pathogenesis of chronic heart failure. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2016;88(9):106-10. (In Russ.) Токмачев Р.Е., Будневский А.В., Кравченко А.Я. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический Архив*. 2016;88(9):106-10. doi:10.17116/terarkh2016889106-110.
8. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circ Res*. 2015;116:1254-68. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.302317.
9. Provotorov VM, Budnevsky AV, Semenkova GG, Shishkina SV. Proinflammatory cytokines in combination of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya Meditsina*. 2015;93(2):5-9. (In Russ.) Провоторов В.М., Будневский А.В., Семенова Г.Г., Шишкина С.В. Провоспалительные цитокины при сочетании с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая Медицина*. 2015;93(2):5-9.
10. Creemers EE, Pinto YM. Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart. *Cardiovasc Res*. 2011;89:265-72.
11. Onda H, Kasuya H, Takakura K, et al. Identification of genes differentially expressed in canine vasospastic cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage. *J Cerebr Blood Flow Met*. 1999;19:1279-88. doi:10.1097/00004647-199911000-00013.

12. Baekkevold ES, Roussigne M, Yamanaka T, et al. Molecular characterization of NF-HEV, a nuclear factor preferentially expressed in human high endothelial venules. *Am J Pathol*. 2003;163:69-79. doi:10.1016/S0002-9440(10)63631-0.
13. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, 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;23:479-90. doi:10.1016/j.immuni.2005.09.015.
14. Li D, Guabiraba R, Besnard AG, et al. IL-33 promotes ST2-dependent lung fibrosis by the induction of alternatively activated macrophages and innate lymphoid cells in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1422.e11-32. doi:10.1016/j.jaci.2014.05.011.
15. Lefrancais E, Roga S, Gautier V, et al. IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G. *Proc Natl AcadSci USA*. 2012;109:1673-8. doi:10.1073/pnas.1115884109.
16. Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS Lett*. 1989;258:301-4.
17. Carrasco GT, Morales RA, Pérez F, et al. Alarmin[†] immunologists: IL-33 as a putative target for modulating T cell-dependent responses. *Front Immunol*. 2015;6:232. doi:10.3389/fimmu.2015.00232.
18. Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 Axis in Immune Cells during Inflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:475. doi:10.3389/fimmu.2017.00475.
19. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 2007;117(6):1538-49. doi:10.1172/JCI30634.
20. Tajima S, Oshikawa K, Tominaga S, et al. The increase in serum soluble ST2 protein upon acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2003;124(4):1206-14. doi:10.1378/chest.124.4.1206.
21. Andersson C, Preis SR, Beiser A, et al. Associations of circulating growth differentiation factor-15 and ST2 concentrations with subclinical vascular brain injury and incident stroke. *Stroke*. 2015;46(9):2568-75. doi:10.1161/STROKEAHA.115.009026.
22. Skvortsov AA, Protasov VN, Narusov OYu, et al. Soluble suppression of tumorigenicity 2 increases opportunities in patients long-term risk stratification after acute heart failure decompensation. *Kardiologiya*. 2017;57(1):48-58. (In Russ.) Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю. и др. Определение концентрации растворимого рецептора подавления опухоленности 2-го типа расширяет возможности в стратификации риска больных после перенесенной декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2017;57(1):48-58. doi:10.18565/cardio.2017.1.48-58.
23. Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, et al. Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome — There is Meat on the Bone. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(2):270. doi:10.3390/jcm8020270.
24. McCarthy CP, Januzzi Jr. Soluble ST2 in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2018;14:41-8. doi:10.1016/j.hfc.2017.08.005.
25. Ueha S, Shand FHW, Matsushima K. Cellular and molecular mechanisms of chronic inflammation-associated organ fibrosis. *Front Immunol*. 2012;3:71. doi:10.3389/fimmu.2012.00071.
26. Seki K, Sanada S, Kudinova AY, et al. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. *Circ Heart Fail*. 2009;2:684-91. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.873240.
27. Zhu J, Carver W. Effects of interleukin-33 on cardiac fibroblast gene expression and activity. *Cytokine*. 2012;58:368-79. doi:10.1016/j.cyt.2012.02.008.
28. Grakova EV, Kopieva KV, Teplyakov AT, et al. Clinical use of the new biomarker ST2 in patients with chronic heart failure of ischemic genesis: an exercise test. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(4):12-8. (In Russ.) Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т. и др. Возможности клинического применения нового биомаркера ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза: тест с физической нагрузкой. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(4):12-8. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-12-18.
29. Ky B, French B, McCloskey K, et al. High-Sensitivity ST2 for Prediction of Adverse Outcomes in Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4:180-7. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223.
30. Huang WP, Zheng X, He L, et al. 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):1282-8. doi:10.4103/0366-6999.232819.
31. Gaggin HK, Motiwala S, Bhardwaj A, et al. Soluble Concentrations of the Interleukin Receptor Family Member ST2 and β -Blocker Therapy in Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6:1206-13. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000457.
32. Weir RA, Miller AM, Murphy GE, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:243-50.
33. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, et al. Prognostic Value of Soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7:418-26. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001036.
34. Bayes-Genis A, de Antonio M, Galán A, et al. Combined use of high-sensitivity ST2 and NTproBNP to improve the prediction of death in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:32-8.
35. Nah EH, Cho S, Kim S, et al. Reference interval and the role of soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) in subclinical cardiac dysfunction at health checkups. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(11):e23461. doi:10.1002/jcla.23461.
36. Firozabadi N, Dashti M, Dehshahri A, et al. Biomarkers of IL-33 and sST2 and Lack of Association with Carvedilol Therapy in Heart Failure. *Clin Pharmacol*. 2020;12:53-8. doi:10.2147/CPAA.S256290.
37. Tseng CCS, Huibers MM, Gaykema L, et al. Soluble ST2 levels in end-stage heart failure and during LVAD support. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016;35(4S Abstract Supplement Issue):S12. doi:1016/j.healun.2016.01.035.
38. Tseng CCS, Huibers MM, Kuik J, et al. The Interleukin-33/ST2 Pathway Is Expressed in the Failing Human Heart and Associated with Pro-fibrotic Remodeling of the Myocardium. *J Cardiovasc Transl Res*. 2018;11(1):15-21. doi:10.1007/s12265-017-9775-8.
39. Ponikwowski P, Voors AA, Anker SD, 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. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
40. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117:1936-44.
41. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1458-65.
42. Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients With Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. 2009;54(23):2174-9. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.041.