

ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ

Хоролец Е.В.¹, Шлык С.В.¹

¹ФГБОУ ВО Ростовский Государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: kata_maran@mail.ru

Цель – изучить клиническую характеристику, маркеры NTproBNP и ST-2 на стационарном этапе лечения у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) в зависимости от степени риска шкалы GRACE. Изучались пациенты с ОИМпST в первые сутки заболевания и в динамике стационарного лечения (n=149). Оценивались объективные, лабораторные данные, включая уровень NTproBNP и ST-2 на стационарном этапе лечения пациентов и в зависимости от степени риска летального исхода шкалы GRACE. Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы «Statistica 6.0 for Windows». Средний возраст пациентов с ОИМпST 61,70±2,96 года. В первые сутки заболевания отмечается клинически значимое повышение значений NTproBNP и ST-2. Больные с ОИМпST низкого и среднего риска имеют тенденцию к снижению уровня ST-2 до нормальных значений. Пациенты высокого риска имеют высокие значения уровня NTproBNP и ST-2, без динамики снижения при выписке из стационара. У пациентов высокого риска выявлено снижение фракции выброса (ФВ), пиковой скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения (Е) и повышение позднего наполнения (А), что отображает снижение сократительной способности миокарда и нарушения диастолической дисфункции. Пациенты высокого риска по шкале GRACE имеют высокие значения NTproBNP и ST-2 без существенной динамики на стационарном этапе лечения, что отражает негативный прогноз летального исхода. ST-2 является маркером фиброза миокарда, снижения сократительной способности миокарда, определяя дополнительное прогностическое значение у пациентов высокого риска шкалы GRACE.

Ключевые слова инфаркт миокарда, шкала GRACE, прогноз

FORECAST OF PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AT THE STATE TREATMENT STATION

Khorolets E.V.¹, Shlyk S.V.¹

¹FSBEI HE RostSMU MOH Russia, Rostov-on-Don, e-mail kata_maran@mail.ru

The aim is to study the clinical characteristics, markers NTproBNP and ST-2 at the hospital stage of treatment in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI), depending on the degree of risk of the GRACE scale. The patients of STEMI were studied on the first day of the disease and the dynamics of inpatient treatment (n = 149). Objective, laboratory data were assessed, including the level of NTproBNP and ST-2 during the inpatient phase of treatment of patients and depending on the risk of death of the GRACE scale. Statistical processing of the material program «Statistica 6.0 for Windows». Mean age of patients with STEMI is 61.7 ± 2.96 years. In the first day of the disease, there was a clinically significant increase in the values of NTproBNP and ST-2. The low- and medium-risk patients with STEMI tend to lower the ST-2 level to normal values. High-risk patients have high NTproBNP and ST-2 levels, with no decrease in discharge at hospital discharge. In high-risk patients, a decrease in the ejection fraction (EF), the peak velocity of the transmittal blood flow into the early filling phase (E), and the increase in late filling (A) were detected, which reflects a decrease in myocardial contractility and diastolic dysfunction. High-risk patients on the GRACE scale have high NTproBNP and ST-2 values without significant dynamics at the inpatient stage of treatment, reflecting a negative prognosis of the lethal outcome. ST-2 is a marker of myocardial fibrosis, a decrease in myocardial contractility, determining an additional prognostic value in patients at high risk of the GRACE scale.

Keywords myocardial infarction, GRACE scale, prognosis

Актуальной является оценка прогноза пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ). В настоящее время разработаны шкалы оценки прогноза сердечно-сосудистых заболеваний и риска осложнений ишемической болезни. Стратификация риска пациентов с

ОИМ включает демографические, клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования. В клинической практике используют шкалы: PURSUIT – согласно данным Platelet Glycoprotein IIb–IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (2000) (оценка случаев 30-дневной смертности, совокупности смерти и повторного инфаркта); TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction (оценка раннего летального исхода при ИМпСТ, прогнозирование 30-дневной и годичной смертности у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST); GRACE – Global registry of acute coronary events (определяет госпитальную летальность и летальность в течение шести месяцев). В шкале GRACE оценивают: возраст, класс острой сердечной недостаточности классификации T.Killip, частоту сердечных сокращений (ЧСС), остановку сердца, систолическое артериальное давление (АД), сегмент ST по данным электрокардиограмм, концентрацию креатинина крови, уровень маркеров некроза миокарда. Согласно сумме баллов шкалы GRACE определяется низкий, средний или высокий риск летального исхода пациентов с ОИМ.

В оценке прогноза ОИМ по данным литературы освещаются биохимические маркеры некроза, предсердный и мозговой натрийуретические пептиды, маркеры воспалительного процесса [1]. Доказано, что уровень N-концевой мозговой натрийуретический пептид пептиды В-типа (NTproBNP) увеличивается у пациентов с острым коронарным синдромом, определяя риск развития сердечной недостаточности, прогноз заболевания в дальнейшем [2, 3, 4]. Определение уровня NTproBNP широко используется в современной практике.

В течение последних лет изучается новый маркерстимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (ST-2), играющий важную роль в развитии фиброзирования миокарда и воспалительного процесса [2]. ST-2 является рецептором белковой природы семейства интерлейкинов (ИЛ-1) и существует в двух основных формах: трансмембранной (ST2L) и растворимой (sST2). В крови sST2 нейтрализует защитные возможности системы ИЛ-33/ST2L, что приводит к гипертрофии, фиброзу миокарда [5], снижению сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ), дилатации сердца. Литературные данные подтверждают, что ST-2 является маркером сердечно-сосудистых событий, неблагоприятных клинических исходов, развития сердечной недостаточности больных ИБС [6, 7].

Больные острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпСТ) имеют наиболее неблагоприятный прогноз на стационарном этапе лечения. На наш взгляд, интересным является изучение современных маркеров прогноза сердечной недостаточности NTproBNP и ST-2 у пациентов с ОИМпСТ в зависимости от риска шкалы GRACE.

Цель исследования – изучить клиническую характеристику, маркеры сердечной недостаточности NTproBNP и ST-2 на госпитальном этапе лечения у пациентов с острым

инфарктом миокарда в зависимости от степени риска шкалы GRACE.

Материалы и методы исследования. На госпитальном этапе лечения изучались пациенты с ОИМпСТ в первые сутки заболевания (n=150) и при выписке из стационара. Диагноз ОИМпСТ подтверждался согласно рекомендациям ВНОК (2007) с учетом клинической картины, повышения маркеров некроза миокарда (МВ-КФК и тропонина I) и данных электрокардиограмм с подъемом сегмента ST в двух и более отведениях. Критерии включения: наличие артериальной гипертонии в анамнезе, первые сутки ОИМпСТ, осложненный острой сердечной недостаточностью Killip II–IV степени. Критерии исключения: системные заболевания соединительной ткани, аутоиммунные заболевания, онкологические заболевания в анамнезе, сахарный диабет 1-го и 2-го типа, почечная и печеночная недостаточность, бронхиальная астма, женщины репродуктивного возраста, осложненное чрескожное коронарное вмешательство.

Изучались клинико-инструментальные характеристики пациентов с ОИМпСТ при поступлении в кардиологическое отделение (визит 1) и при выписке (визит 2). Определяли клинические данные: систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, частоту сердечных сокращений (ЧСС), индекс массы тела (ИМТ); лабораторные данные: общий анализ крови, биохимический анализ крови, МВ-КФК, тропонин I, липидограммы. Концентрацию NTproBNT в плазме определяли иммунометрическим методом с использованием реактивов иммунодиагностических продуктов VITROS. Иммуноферментным методом в плазме определяли уровень ST-2 (использовались тест-системы фирмы Presage ST2 Assay Critical Diagnostics, UC). Выполнялась динамика электрокардиографии, эхокардиоскопии. Учитывая шкалу GRACE, рассчитывали прогноз госпитальной летальности пациентов при госпитализации: 126 баллов – низкий риск (2%) госпитальной летальности; 126–154 балла – средний риск (2–5%); 154 баллов – высокий риск (5%). Согласно степени риска шкалы GRACE все пациенты с ОИМпСТ разделены на группы низкого, умеренного и высокого риска.

Статистические данные рассчитывали с помощью пакета статистических программ «Statistica 6.0 for Windows». Рассчитывали непараметрические критерии методами Mann–Whitney, Wilcoxon. Вычисляли коэффициенты корреляции Спирмена и уровни его значимости. Статистически значимые различия показателей определяли при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ОИМпСТ: возраст $61,70 \pm 2,96$ года; ЧСС $81,62 \pm 18,50$ в минуту, САД $135,00 \pm 27,60$ мм рт. ст., ДАД $81,91 \pm 14,92$ мм рт. ст., ИМТ $29,43 \pm 3,62$ кг/м²; тропонин I $13,22 \pm 1,40$ нг/мл, КФК $320,21 \pm 35,64$ ЕД/л, МВ-КФК $61,60 \pm 14,93$ ЕД/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) $45,01 \pm 2,62$ ЕД/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) $86,3 \pm 8,7$

ЕД/л, мочевины $6,6 \pm 2,3$ ммоль/л, креатинин $84,74 \pm 33,03$ мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) $81,17 \pm 1,98$ мл/мин/1,73 м²; триглицериды (ТГ) $1,74 \pm 0,07$ ммоль/л, общий холестерин (ОХС) $5,70 \pm 1,30$ ммоль/л, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) $1,33 \pm 0,03$ ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) $2,87 \pm 0,06$ ммоль/л. Средний балл $162,21 \pm 2,53$ по шкале госпитальной летальности GRACE, что соответствует высокому риску летального исхода на стационарном этапе лечения больных с ОИМпСТ.

Согласно данным литературы изучались разные временные точки оценки уровня NTproBNP – момент поступления пациентов, через 6 часов, 24 часа от начала ОКС, через несколько дней после ОКС [8]. Клинический риск изменяется в зависимости от времени заболевания и концентрация NT-proBNP. Независимо от фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) на 3–5-е сутки ОИМ высокие значения BNP и NT-proBNP прогнозируют высокий риск сердечной недостаточности или смерти через шесть недель развития заболевания [9].

В нашем исследовании у больных с ОИМпСТ средний уровень NTproBNP на визите 1 – $2683,95 \pm 299,05$ пг/мл, на визите 2 – $2489,46 \pm 275,06$ пг/мл ($p > 0,05$), статистически значимо не отличался. Уже в первые сутки ОИМпСТ уровень NTproBNP увеличился и сохранился высоким в течение госпитального этапа лечения. Рассчитаны положительные корреляции: уровня NTproBNP визита 1 с визитом 2 $r = 0,67$ ($p < 0,01$); уровень NTproBNP на визите 1 с функциональным классом хронической сердечной недостаточности (ХСН) $r = 0,20$ ($p < 0,04$) и шкалой GRACE $r = 0,38$ ($p < 0,01$), что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Значения NTproBNP не имеют существенной динамики на госпитальном этапе лечения, что обуславливает неблагоприятный прогноз.

Значения ST-2 не более 18 нг/мл имеют здоровые люди, а уровень выше 35 нг/мл соответствует повышению риска сердечно-сосудистых осложнений [10]. Известно, что концентрация ST-2 отражает тяжесть сердечной недостаточности независимо от повышения NTproBNP и риска сердечно-сосудистых заболеваний [11]. При лечении пациентов концентрация ST-2 меняется и зависит от успешной терапии пациента [12].

В первые сутки ОИМпСТ средний уровень ST-2 составил $70,48 \pm 7,80$ нг/мл, а при выписке из стационара установлено снижение значений ST-2 до $35,25 \pm 4,70$ нг/мл ($p < 0,05$). Концентрация ST-2 имеет положительную корреляцию с уровнем тропонина I ($r = 0,21$, $p < 0,05$) и отрицательную корреляцию с ФВ ЛЖ ($r = 0,21$, $p < 0,05$). Полученные данные подтверждают взаимосвязь уровня ST-2 с объемом повреждения миокарда, а снижение ST-2 до нормальных значений в динамике лечения отражает влияние на прогноз ОИМпСТ.

Согласно данным литературы в сравнении с другими лабораторными маркерами уровень ST-2 изменяется в процессе терапии пациента [13]. В зависимости от степени

тяжести сердечной недостаточности уровень ST-2 увеличивается и не связан с другими биомаркерами [14]. У больных ОИМпST и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST значение ST2 является предиктором сердечной недостаточности и смерти [15].

С увеличением риска по шкале GRACE пациенты с ОИМпST низкого риска ($117,00 \pm 1,66$), умеренного риска ($144,36 \pm 2,23$), высокого риска ($182,53 \pm 2,72$) имеют статистически значимое увеличение ($p < 0,05$) баллов. У больных с ОИМпST с повышением риска выявлено статистически значимое увеличение баллов по шкале GRACE. В таблице 1 представлена клинико-лабораторная характеристика пациентов с ОИМпST в зависимости от риска шкалы GRACE (низкий, умеренный и высокий риск). Пациенты высокого риска по шкале GRACE были старше по возрасту, имели больший уровень креатинина и снижение цифр САД, ДАД, скорости клубочковой фильтрации ($p < 0,05$); при этом пациенты низкого риска имели максимальные значения тропонина I. Другие клинико-лабораторные данные статистически значимо не отличались.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ОИМпST
в зависимости от степени риска по шкале GRACE

Показатель	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск	р низкий – средний риск	р низкий – высокий риск
Объективные данные					
Возраст, лет	$44,15 \pm 2,13$	$54,47 \pm 1,17$	$67,65 \pm 0,96$	$<0,05$	$<0,05$
САД, мм рт. ст.	$149,61 \pm 4,40$	$145,86 \pm 4,23$	$128,12 \pm 2,69$	$>0,05$	$<0,05$
ДАД, мм рт. ст.	$88,46 \pm 2,73$	$86,63 \pm 1,89$	$78,51 \pm 1,62$	$>0,05$	$<0,05$
ЧСС, ударов в минуту	$82,46 \pm 4,50$	$79,89 \pm 1,90$	$82,36 \pm 2,22$	$>0,05$	$>0,05$
Лабораторные данные					
HGB, г/л	$153,23 \pm 3,81$	$143,42 \pm 3,39$	$140,78 \pm 2,17$	$>0,05$	0,03
НСТ, %	$48,69 \pm 4,65$	$41,90 \pm 1,33$	$41,07 \pm 0,96$	$>0,05$	$>0,05$
КФК, ЕД/л	$182,58 \pm 60,87$	$354,73 \pm 64,14$	$323,63 \pm 44,77$	$>0,05$	$>0,05$
МВ-КФК, ЕД/л	$36,75 \pm 8,02$	$50,01 \pm 10,70$	$71,42 \pm 22,96$	$>0,05$	$>0,05$
Тропонин I, нг/мл	$19,71 \pm 6,15$	$10,40 \pm 1,56$	$13,66 \pm 1,97$	0,03	$>0,05$
Креатинин,	$65,69 \pm 6,46$	$83,80 \pm 3,52$	$87,49 \pm 3,87$	0,02	0,04

ммоль/л					
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	108,45±4,17	88,24±2,96	73,86±2,38	0,01	0,01
ОХС, ммоль/л	5,82±0,28	5,81±0,20	5,68±0,14	>0,05	>0,05
Данные эхокардиографии					
ФВ, %	49,23±3,18	47,70±0,77	44,87±0,52	>0,05	<0,05
Е, м/с	49,23±3,18	55,60±1,82	46,52±1,09	>0,05	<0,05
А, м/с	54,84±3,94	55,24±1,99	63,74±1,35	>0,05	<0,05
Е/А	1,14±0,13	1,10±0,07	0,78±0,04	>0,05	<0,05

При изучении лабораторных маркеров NTproBNP и ST-2 получены данные, характеризующие прогноз развития сердечной недостаточности у пациентов с ОИМпСТ. На рисунке 1 отображается тенденция к увеличению уровня NTproBNP ($p<0,05$) у больных с ОИМпСТ с повышением риска по шкале GRACE. У больных с ОИМпСТ среднего риска уровень NTproBNP в 3 раза выше ($p<0,05$), а высокого риска в 8,3 раза больше при сопоставлении с пациентами низкого риска шкалы GRACE ($p<0,05$). Повышение уровня NTproBNP в зависимости от риска можно связать с возрастом пациентов, при этом в итоге лечения концентрация NTproBNP не изменялась.



Рис. 1. Динамика уровня NTproBNP у больных с ОИМпСТ в зависимости от степени риска по шкале GRACE. Примечание: $p<0,05$ в изучаемых группах при увеличении степени риска

Таким образом, независимо от риска по шкале GRACE уровень NTproBNP

повышается в первые сутки ОИМпСТ. Самые высокие показатели NTproBNP имеют пациенты высокого риска при госпитализации, эти показатели сохраняются в динамике стационарного лечения пациентов с ОИМпСТ, отождествляя наибольший риск сердечной недостаточности.

NTproBNP является маркером неблагоприятных исходов повторной госпитализации у больных с сердечной недостаточностью, смертности и других ССЗ [16]. Известно, что натрийуретические пептиды имеют недостатки: влияние возрастных, гендерных различий, массы тела, наличие сопутствующих заболеваний [17]. Комбинированная оценка уровня ST-2 и BNP повышает прогностическую значимость. При повышении значений обоих биомаркеров (42% в сравнении с 28% у всех пациентов с СН, $p < 0,001$) смертность в течение первого года была высокой [18]. У пациентов с СН выявлено, что концентрация ST-2 является независимым предиктором высокого риска развития осложнений. Маркер ST-2 имеет высокую специфичность и не зависит возраста, массы тела, этиологии СН [19].

При анализе уровня ST-2 у больных с ОИМпСТ в зависимости от степени риска по шкале GRACE статистически значимых различий данных в первые сутки заболевания не получено. При этом уровень ST-2 статистически значимо снижался независимо от степени риска в 1,7–2,0 раза за время госпитального лечения больных с ОИМпСТ. Необходимо отметить, что в динамике наблюдения уровень ST-2 достигал нормальных значений у больных с ОИМпСТ с низким и умеренным риском по шкале GRACE, а у больных с высоким риском летального исхода значения сохранялись высокими (рис. 2).

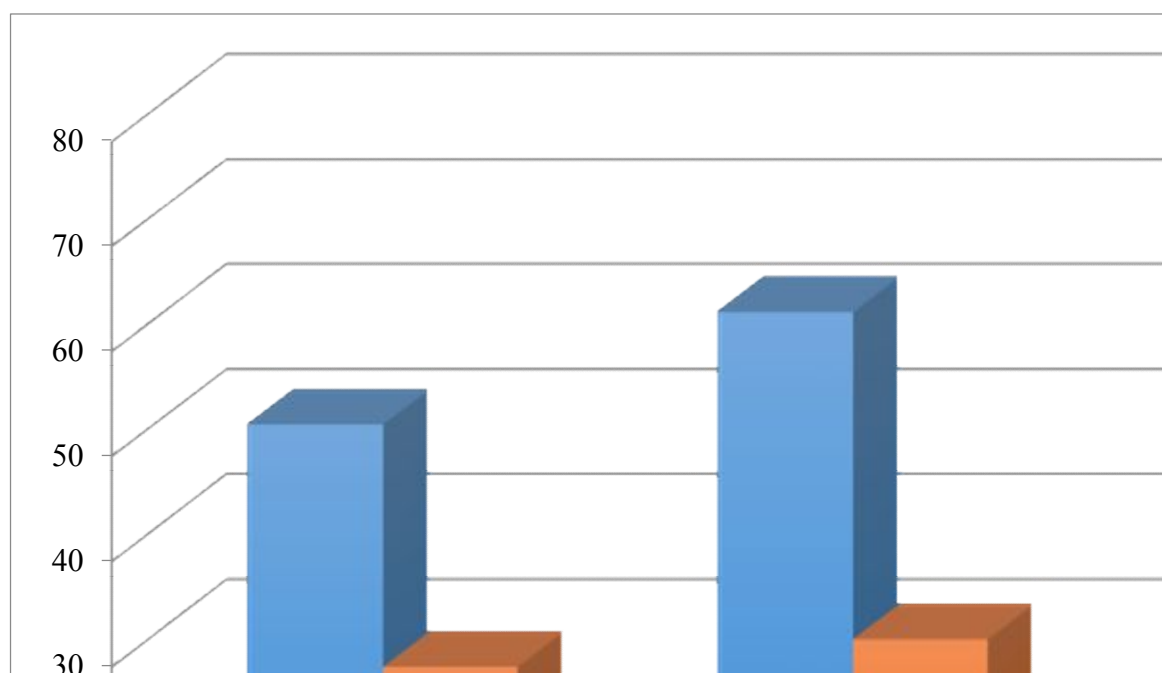


Рис. 2. Динамика уровня ST-2 у больных с ОИМпСТ в зависимости от степени риска по шкале GRACE. Примечание: $p < 0,05$ в динамике лечения в изучаемых группах независимо от степени риска

Можно сделать заключение, что значения ST-2 у больных с ОИМпСТ низкого и среднего риска отражают положительную динамику на госпитальном этапе лечения, достигая нормальных показателей. Пациенты высокого риска по шкале GRACE имеют неблагоприятный прогноз развития сердечной недостаточности и летального исхода на стационарном этапе лечения.

Большое значение в определении прогноза имеют морфологические и функциональные нарушения миокарда. У пациентов с острым инфарктом миокарда развивается систолическая и/или диастолическая дисфункция. Нарушение систолической функции левого желудочка обусловлено снижением сократительной способности миокарда, фракции выброса левого желудочка. Ремоделирование миокарда развивается при диастолической дисфункции вследствие перегрузки давлением, ишемии миокарда [20].

У изучаемых пациентов с ОИМпСТ рассчитаны средние значения эхокардиоскопии: левое предсердие (ЛП) $41,38 \pm 0,34$ мм, конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ) $40,84 \pm 3,59$ мм, конечно-систолический объем (КСО) $75,02 \pm 16,94$ см³, конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) $53,43 \pm 3,48$ мм, конечно-диастолический объем (КДО) $140,70 \pm 21,45$ см³, ударный объем (УО) $64,51 \pm 8,27$ мл, пиковая скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения (Е) $50,19 \pm 0,99$ см/с, позднего наполнения (А) $60,40 \pm 1,12$ см/с, правое предсердие (ПП) $32,84 \pm 0,21$ мм, правый желудочек (ПЖ) $29,95 \pm 0,19$ мм, ТК V max $248,47 \pm 2,43$ см/с.

Хорошо изучена патогенетическая взаимосвязь диастолической дисфункции миокарда с гипертрофией миокарда, развитием фиброза, гибернации, ишемией миокарда [21]. Полученные нами данные увеличения маркера фиброза – ST-2 (рис. 1) в зависимости от степени риска GRACE подтверждают данные литературы. Степень диастолической дисфункции миокарда взаимосвязана с тяжестью клинического проявления хронической сердечной недостаточности, что в дальнейшем определяет качество жизни и прогноз пациентов.

Нарушение диастолического наполнения связано с изменением миокардиальной релаксации. Сначала давление в ЛП сохраняется в пределах нормы, градиент давления в раннюю диастолу снижается. Соответственно, скорость митрального Е снижается, А — увеличивается, отношение Е/А становится меньше 1. При ухудшении диастолической функции отношение $E/A = 1-1,5$ с умеренным увеличением давления в ЛП, что соответствует умеренно выраженной степени диастолической дисфункции. Тяжелая диастолическая дисфункция (с рестриктивным наполнением) приводит к снижению податливости левого желудочка и повышению давления в левом предсердии, при этом Е/А

>2 [22].

При увеличении степени риска GRACE у пациентов с ОИМпST происходит статистически значимое снижение параметров E, соотношения E/A ($p<0,05$); повышение A ($p<0,05$), что подтверждает наличие диастолической дисфункции. При этом отмечается снижение ФВ ($p<0,05$) с наименьшими значениями у больных высокого риска по шкале GRACE (табл. 1). Другие показатели эхокардиографии в зависимости от степени риска статистически не отличались ($p>0,05$).

Таким образом, на госпитальном этапе лечения у больных с ОИМпST выявлено нарушение диастолической дисфункции и снижение фракции выброса левого желудочка на фоне увеличения риска летального исхода шкалы GRACE.

Заключение. Пациенты высокого риска шкалы GRACE имеют пожилой возраст, снижение фракции выброса левого желудочка, наиболее выраженные изменения диастолической дисфункции. Уровень NTproBNP прогрессивно увеличивается с повышением риска шкалы GRACE и не изменяется в результате госпитального лечения. Значения ST-2 снижаются на фоне стационарного лечения, достигая нормального уровня у больных низкого и среднего риска, и сохраняются высокими у больных высокого риска. Оценка уровня ST-2 подтверждает наличие фиброза, определяя дополнительное прогностическое значение у пациентов высокого риска шкалы GRACE.

Список литературы

1. Mallick A., Januzzi J.L. Biomarkers in acute heart failure. Rev. Esp. Cardiol. 2015. vol. 68. P. 514-525.
2. Remme W.J., Swedberg K. European Society of Cardiology. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Eur. J. Heart Fail. 2002. No.4 (1). P. 11-22.
3. Усольцева Е.Н., Тавлуева Е.В., Барабаш О.Л. Гендерные и возрастные различия концентрации мозгового натрий-уретического пептида у пациентов с инфарктом миокарда // Российский кардиологический журнал 2014. №7(111). С.81-86.
4. Федорова И.Н., Белопольский А.А., Стуров Н.В. Диагностическая значимость NTproBNP у кардиологических больных // Трудный пациент. 2013. Т.11. №7. С.32-34.
5. Willems S., Hoefler I., Pasterkamp G. The role of the interleukin 1 receptor-like 1 (ST2) and Interleukin-33 pathway in cardiovascular disease and cardiovascular risk assessment. Minerva Med. 2012. vol. 103 (6). P. 513-24.

6. Domingo A. Pascual-Figal, Ordoñez-Llanos J., Tornel P.L., Vázquez R., Puig T., Valdés M., Cinca J., de Luna A.B., Bayes-Genis A. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients With Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. no. 54. P. 2174–2179.
7. Ky B., French B., Levy W.C., Sweitzer N.K., Fang J.C., Wu A.H., Goldberg L.R., Jessup M., Cappola T.P. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2012. no. 5. P.183–190.
8. Усольцева Е.Н., Барбараш О.Л. Место мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании течения острого коронарного синдрома // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2010. № 4. С. 74-78.
9. De Lemos J.A., Peacock W.F., McCullough P.A. Natriuretic peptides in the prognosis and management of acute coronary syndromes. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2010. no. 11(2). P. 24-34.
10. Baba Y., Maeda K, Yashiro T, Inage E, Kasakura K, Suzuki R, Niyonsaba F, Hara M, Tanabe A, Ogawa H, Okumura K, Ohtsuka Y, Shimizu T, Nishiyama C. GATA2 is a critical transactivator for the human IL1RL1/ST2 promoter in mast cells/basophils: Opposing roles for GATA2 and GATA1 in human IL-1RL1/ST2 gene expression. *J. Biol. Chem.* 2012. vol. 287 (39). P. 32689–32696.
11. Sabatine M.S., Morrow D.A., Higgins L.J., MacGillivray C., Guo W., Bode C., Rifai N., Cannon C.P., Gerszten R.E., Lee R.T. 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. vol. 117 (15). P.1936–1944.
12. Boisot S., Beede J., Isakson S., Chiu A., Clopton P., Januzzi J. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized HF. *J Card Fail.* 2008. vol. 14 (9). P. 732–738.
13. Дылева Ю.А., Учасова Е.Г., Груздева О.В., Федорова Н.В., Кашталап В.В. Клинико-диагностическое значение стимулирующего фактора роста (ST2) для оценки ранних осложнений инфаркта миокарда // *Сибирский медицинский журнал.* 2016. №31(1). С.27-31.
14. Wojtczak-Soska K., Pietrucha T., Sakowicz A., Lelonek M. Soluble ST2 protein in chronic heart failure is independent of traditional factors. *Clinical research.* 2013. no. 9 (1). P. 21–26.
15. Jenkins W.S., Roger V.L., Jaffe A.S. Prognostic Value of Soluble ST2 After Myocardial Infarction: A Community Perspective. *Am J Med.* 2017. vol.130. no. 9. P. 1112.e9-1112.e15. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.02.034.
16. Chen L.Q., de Lemos J.A., Das S.R., Ayers C.R., Rohatgi A. Soluble ST2 is associated with all-cause and cardiovascular mortality in a population-based cohort: The Dallas Heart Study. *Clin. Chem.* 2013. no. 59. P.536-546.
17. Van Kimmenade R.R., Pinto Y.M., Bayes-Genis A. Usefulness of intermediate

aminoterminal pro-brain natriuretic peptide concentration for diagnosis and prognosis of acute heart failure. Am. J. Cardiol. 2006. no. 98. P. 386-390.

18. Протасов В.Н., Скворцов А.А., Кошкина Д.Е., Нарусов О.Ю., Терещенко С.Н. Использование современных биомаркеров в стратификации риска пациентов с сердечной недостаточностью // Кардиологический вестник. 2014. №4. С. 100-105.

19. Ho J.E., Chen W.Y., Chen M.H., Larson M.G., McCabe E.L., Cheng S., Ghorbani A., Coglianese E., Emilsson V., Johnson A.D. Common genetic variation at the IL1RL1 locus regulates IL-33/ST2 signaling. J. Clin. Invest. 2013. no. 123 (10). P. 4208–4218.

20. Волкова И.И. Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010. № 4. С. 96-98.

21. Li S., Liu H., Liu J., Wang H. Improved predictive value of GRACE risk score combined with platelet reactivity for 1-year cardiovascular risk in patients with acute coronary syndrome who underwent coronary stent implantation. Platelets. 2016. Nov. no. 27 (7). P. 650-657.

22. Шмидт Г. Ультразвуковая диагностика. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 560 с.