

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.46-036.8

Значение сывороточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности и смертности

А. Ф. Хамитова¹, С. С. Дождев¹, Ш. З. Загидуллин¹,
В. А. Ионин², Д. Ф. Гареева¹, Н. Ш. Загидуллин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

² Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Хамитова Айсылу Фаризовна
ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ
Минздрава России,
ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, Россия, 450000.
E-mail: musina.aisylu@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
27.08.17 и принята к печати 14.12.17.

Резюме

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из важнейших клинических проблем современной медицины, что связано с ее широкой распространенностью, низким качеством жизни больных, плохим прогнозом и высокой смертностью. ХСН является одним из последних звеньев кардиоваскулярного континуума, который начинается с факторов риска артериальной гипертензии (АГ) и приводит к развитию ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда с последующим снижением насосной функции сердца. Ранняя диагностика АГ и оценка риска позволят вовремя воздействовать на звенья цепи кардиоваскулярного континуума. В последнее время в диагностике сердечной недостаточности и кардиоваскулярных событий огромное значение имеют сывороточные биомаркеры, которые отражают различные патофизиологические аспекты функционирования организма. В частности, выделяют биомаркеры апоптоза (фактор некроза опухоли альфа, Fas), ремоделирования внеклеточного матрикса (металлопротеиназы), воспаления и фиброза (галектин-3, ST2, трансформирующий фактор роста бета 1). В обзоре представлена краткая характеристика вышеуказанных биомаркеров и их влияний на развитие ХСН и сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые события, сывороточные биомаркеры

Для цитирования: Хамитова А. Ф., Дождев С. С., Загидуллин Ш. З., Ионин В. А., Гареева Д. Ф., Загидуллин Н. Ш. Значение сывороточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности и смертности. Артериальная гипертензия. 2018;24(1):101–107. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-101-107

Serum biomarkers in heart failure and cardiovascular mortality prediction

A. F. Khamitova¹, S. S. Dozhdev¹, Sh. Z. Zagidullin¹,
V. A. Ionin², D. F. Gareeva¹, N. Sh. Zagidullin¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Khamitova Aysylu
Bashkir State Medical University,
3 Lenin street, Ufa, 450000 Russia.
E-mail: musina.aisylu@yandex.ru

Received 27 August 2017;
accepted 14 December 2017.

Abstract

Coronary heart disease is one of the most important clinical problems of modern medicine, which is associated with its high prevalence, low quality of life, poor prognosis and high mortality. Chronic heart failure (CHF) is one of the cardiovascular continuum endpoints, which starts from the risk factors of arterial hypertension (HTN) and leads to the development of atherosclerosis, myocardial infarction and subsequent reduction of the pumping function of the heart. According to the Framingham study, systolic blood pressure > 140 mm Hg is associated with a 4-fold increase in the risk of CHF and the normalization of blood pressure allows a 50% reduction in the risk of CHF. Early diagnosis of HTN and risk assessment will allow to interrupt the cardiovascular continuum. Recently the serum biomarkers have been recognized as important tool for the diagnosis of heart failure and cardiovascular events. They reflect various pathophysiological aspects. In particular, the following biomarkers are produced in CHF: biomarkers of apoptosis (tumor necrosis factor α , Fas), remodeling of extracellular matrix metalloproteinase, inflammation and fibrosis (galectin-3, ST2, transforming growth factor beta 1). The review presents a brief description of the above biomarkers and their effects on the development of CHF and cardiovascular events.

Key words: heart failure, cardiovascular events, serum biomarkers

For citation: Khamitova AF, Dozhdev SS, Zagidullin ShZ, Ionin VA, Gareeva DF, Zagidullin NSh. Serum biomarkers in heart failure and cardiovascular mortality prediction. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(1):101–107. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-101-107

Биомаркер представляет собой биологический параметр, отражающий те или иные физиологические или патологические процессы [1]. Концепция молекулярных биомаркеров получила широкое развитие в последнее десятилетие. К настоящему времени описан ряд биомаркеров, отражающих различные патофизиологические процессы, формирующие звенья патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН). Они являются надежным, безопасным и объективным средством диагностики и стратификации риска неблагоприятных событий, дополняющим клинические и инструментальные данные и отражающим особенности механизмов развития и прогрессирования заболевания у конкретного пациента [2].

Braunwald E. в 2008 году предложил классификацию биомаркеров, имеющих значение в диагностике и лечении пациентов с сердечной недостаточностью: маркеры воспаления (С-реактивный протеин, фактор некроза опухоли альфа (ФНО α , TNF α), аполипопротеин 1 (АПО-1), интерлейкины-1,6 и 18), маркеры оксидативного стресса (окисленные липопротеины низкой плотности, миелопероксидаза, малондиальдегид и другие), маркеры ремоделирования внеклеточного матрикса (металлопротеиназы и их ингибиторы, проколлаген тип I и III и другие), нейrogормоны (катехоламины, ренин, альдостерон, эндотелин-1 и другие), маркеры повреждения кардиомиоцитов (тропонины, креатинфосфокиназа МВ (КФК МВ), белок, связывающий жирные кислоты

(БСЖК) и другие), маркеры миокардиального стресса (натрийуретические пептиды, проадреномедуллин, растворимая форма ST_2 -рецептора и другие) и новые биомаркеры: хромогранин, галектин-3, адипонектин, ростовой дифференцировочный фактор 15. В других руководствах список биомаркеров дополняли лептин, инсулиноподобный ростовой фактор 1, остеоопонтин, киназа-2 рецепторов, связанных с G-белками, апелин, ангиогенин и другие.

В настоящее время используются биомаркеры развития и прогрессирования сердечной недостаточности, которые отражают такие патофизиологические процессы, как апоптоз, воспаление и ремоделирование внеклеточного матрикса.

Целью данной статьи является обзор некоторых новых биомаркеров, отражающих развитие сердечно-сосудистых событий и сердечной недостаточности.

Маркеры апоптоза

TNF α

Фактор некроза опухоли альфа (TNF α) — член семейства лигандов TNF — способен индуцировать апоптоз *in vitro* [3]. Апоптоз, как известно, играет важную роль в ремоделировании левого желудочка (ЛЖ). Апоптотическая активность значительно различается и связана с ремоделированием ЛЖ при инфаркте миокарда (ИМ). Abbate A. и соавторы (2003) показали, что у пациентов в течение 10 дней после ИМ степень ремоделирования ЛЖ коррелировала с выраженностью апоптоза [4]. Более того, апоптотическая активность, определенная в сыворотке крови у пациента с ХСН, позволяет прогнозировать риск смертельного исхода. Хотя точный механизм действия TNF α до конца не ясен, во многих исследованиях показано наличие обратной связи между сывороточным уровнем TNF α и тяжестью поражения коронарных артерий, развитием сердечной недостаточности, а также с частотой неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН. В частности, P. Secchierto и соавторы (2009) выявили снижение TNF α в сыворотке крови у больных ИМ по сравнению со здоровыми субъектами [5]. Более того, низкий уровень TNF α был связан с увеличением частоты сердечно-сосудистых смертей и развитием ХСН в течение 12-месячного наблюдения после ИМ. Аналогичные результаты были получены в исследовании P. Osmancik и соавторов (2013), когда концентрация TNF α в сыворотке крови определялась у 295 больных в течение 6 месяцев от ИМ, и низкий уровень сывороточного TNF α был значимым независимым предиктором смерти и госпитализации по поводу ХСН ($p = 0,002$) [6].

Fas

Белок Fas (также известный как CD95, DR2 и APO-1) относится к семейству «рецепторов смерти», в котором является наиболее изученным и значимым. У больных ИМ в ряде исследований не удалось найти корреляции между уровнями Fas и размером зоны некроза, степенью дисфункции ЛЖ или прогнозом. Тем не менее сывороточные уровни «растворимого» Fas были выше у пациентов с ИМ по сравнению со здоровыми людьми [7]. L. Nilsson и соавторы (2013) определяли концентрацию Fas до коронароангиографии при ИМ с подъемом сегмента ST и через 24 часа после. Fas не коррелировал с размером инфаркта или степенью дисфункции ЛЖ [8]. Однако H. Kawakami и соавторы (1998) показали более высокие концентрации растворимого Fas у больных ХСН по сравнению со здоровыми лицами [9]. A. Niessner и соавторы (2009) исследовали прогностическую роль Fas у пациентов с декомпенсированной ХСН, измеряя концентрацию Fas у 351 пациентов в ходе 16-месячного наблюдения. Fas был связан с более высоким риском смерти или повторной госпитализацией по поводу декомпенсации ХСН [10]. T. Tsutamoto и соавторы (2001) в течение 3 лет измеряли растворимый Fas в сыворотке у 96 пациентов с ХСН (в большинстве случаев вследствие дилатационной кардиомиопатии). Установлено, что исходно высокая концентрация Fas оказалась независимым маркером смертности, которая не зависела от концентрации N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в крови [11].

Маркеры ремоделирования внеклеточного матрикса

Состояние внеклеточного матрикса миокарда играет важнейшую роль в патофизиологии прогрессирования сердечной недостаточности. Он подвергается непрерывной реконструкции — синтез и деградация коллагена происходят за счет матриксных металлопротеиназ (ММП), которые, в свою очередь, регулируются тканевыми ингибиторами металлопротеиназ. Ремоделирование матрикса, в основном за счет изменения структуры и состава внеклеточной матрицы, приводит к ухудшению диастолической функции ЛЖ и увеличению жесткости его стенок. Ремоделирование имеет большое значение в развитии ХСН с сохраненной фракцией выброса, а также в прогрессии систолической сердечной недостаточности. ММП делят на 4 группы: 1) желатиназа (ММП-2, ММП-9), 2) коллагеназа (ММП-1, ММП-8), 3) стромелизин (ММП-3) и 4) матрилизин (ММП-7). Коллаген играет важную роль в ремоделировании зоны некроза у больных ИМ,

и ММР выполняют различные функции в разные периоды ИМ. В ранний период ММР играют роль как в процессе заживления, так и в патологическом ремоделировании миокарда желудочков за счет высвобождения из воспалительных клеток миофибробластов, и способствуют образованию формирующегося рубца [12, 13]. Однако в нестабильных участках, особенно в пограничной зоне с жизнеспособным миокардом, ремоделирование может распространяться и на область здорового миокарда [14]. В клинических исследованиях некоторые ММР показали себя прогностическими маркерами у больных ИМ. В частности, Н. Sоеjima и соавторы (2003) определяли концентрацию ММР-1 от начала до 4 недель после ИМ [15]. После ИМ концентрация ММР-9 коррелировала с дисфункцией ЛЖ и степенью ремоделирования миокарда. С. Manhenke и соавторы (2010) обнаружили, что более высокие концентрации ММР-1 и ТММР-1, измеренные на 3-й день после ИМ, связаны с более высокой годичной смертностью [16]. У пациентов с ИМ более высокие уровни ТММР-1 и ММР-9 коррелировали с изменениями фракции выброса и сердечно-сосудистой смертностью [17].

Маркеры фиброза и воспалительных процессов

ХСН характеризуется системным воспалением, которое, в свою очередь, может ухудшить кровоснабжение миокарда и вызвать его повреждение [18]. Маркеры воспаления у пациентов с декомпенсированной ХСН часто оказываются повышенными и могут выполнять прогностическую роль.

Галектин-3

Галектин-3 (Galectin-3, Gal-3) — белок, участвующий в таких биологических процессах, как клеточная адгезия, активация клеток роста, дифференцировка в клеточном цикле и апоптоз. Он определяется почти во всех структурах клетки: в ядре, цитоплазме, митохондриях, поверхности клеток и межклеточном пространстве. В исследованиях на животных введение Gal-3 у крыс индуцировало увеличение экспрессии коллагена, ремоделирование ЛЖ за счет активации фиброза и даже приводило к смерти. Gal-3 в качестве прогностического маркера был протестирован в нескольких исследованиях, в которых установлено, что данный биомаркер ассоциирован с риском сердечно-сосудистых заболеваний и является предиктором сердечной недостаточности и смертности. В исследовании PRIDE Gal-3 и NT-proBNP измерялись у 599 пациентов с симптомом одышки, поступивших в приемное отделение стационара, и в диагностике острой

сердечной недостаточности. NT-ProBNP был более эффективен, чем Gal-3, однако повышенный уровень Gal-3 лучше предсказывал 60-дневную смертность, а их сочетание лучше прогнозировало развитие ХСН, чем оба биомаркера в отдельности [19]. В исследовании Deventer–Alkmaar HF (DEAL-HF) прогностическое значение Gal-3 изучалось у больных ХСН [20], и Gal-3 определялся у 232 пациентов с высоким классом сердечной недостаточности и сниженной фракцией выброса с последующим наблюдением в течение 4 лет. Высокая концентрация Gal-3 соответствовала более высокому риску смерти, в том числе после корректировки в отношении известных факторов риска, в том числе и NT-proBNP. В 2014 году опубликованы первые данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) уровень Gal-3 выше, чем в популяции. В частности, при 10-летнем наблюдении за 3306 участниками Фремингемского исследования установлено, что у 250 человек (7,8%) зарегистрированы эпизоды ФП, при этом более высокий уровень циркулирующего Gal-3 был ассоциирован с повышением риска развития ФП (отношение шансов (ОШ) = 1,19, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,05–1,36, $p = 0,09$) [21]. Нами опубликованы первые данные по изучению роли Gal-3 у больных с метаболическим синдромом (МС), в том числе в сочетании с ФП. В исследовании установлено, что концентрация данного маркера фиброза в сыворотке крови у лиц с ФП и МС выше, чем у пациентов с МС без ФП, и выше, чем у здоровых (0,72 [0,44; 1,36], 0,44 [0,42; 1,22] и 0,32 [0,28; 0,42] нг/мл соответственно; $p = 0,01$). При проведении корреляционного анализа выявлена положительная связь Gal-3 с показателями, характеризующими ремоделирование предсердий: размером и объемом левого предсердия, а также с площадью и объемом правого предсердия. Оценивая клиническую значимость данного маркера фиброза, авторами установлено, что исходный уровень маркера фиброза Gal-3 у пациентов с отсутствием эффекта антиаритмической терапии был в 2,6 раза выше, чем у больных с эффективной терапией, не имевших симптомов и/или зарегистрированных эпизодов ФП за период наблюдения. Многофакторный регрессионный анализ позволил выявить, что независимым фактором, влияющим на отсутствие эффекта медикаментозной антиаритмической терапии, был Gal-3. Установлено, что у пациентов с ФП и МС, у которых уровень Gal-3 в сыворотке крови был выше 0,77 нг/мл, риск отсутствия эффекта антиаритмической терапии в 3,6 раза выше, чем у пациентов с более низким значением данного маркера фиброза (отношение рисков (ОР) = 3,6, 95% ДИ 1,6–7,9, $p = 0,002$) [22].

Кроме того, уровень галектина-3 коррелирует с почечной дисфункцией и показателем эндогенного воспаления [23].

ST2

ST2, стимулирующий фактор роста, также известный как IL1RL1, является членом семейства рецепторов интерлейкина-1 (IL-1). Белок ST2 имеет 2 изоформы, напрямую вовлеченные в функционирование сердечно-сосудистой системы: растворимая форма (sST2) и мембрано-связанная форма рецептора (ST2L). Лигандом ST2 является цитокин интерлейкин-33 (IL-33). Ответ сердечной ткани на повреждение или механический стресс включает продукцию и связывание интерлейкина-33 (IL-33) с ST2L, и кардиопротекция осуществляется за счет блокировки кардиопротективного эффекта IL-33 и предотвращения фиброобразования тканей. R. A. Weig и соавторы (2010) показали связь между уровнями sST2 и параметрами сердечного ремоделирования, в том числе фракцией выброса и конечно-диастолического объема ЛЖ [24]. Повышенная концентрация циркулирующего в крови ST2 указывает на высокий риск развития неблагоприятных исходов, госпитализации и даже смерти не только у пациентов с сердечной недостаточностью, но и у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и в популяции в целом. Концентрации sST2 выше у пациентов с сердечной недостаточностью, чем у пациентов с несердечными причинами одышки [25]. Нормальный уровень ST2 соответствует концентрации до 18 нг/мл, а ST2 выше 35 нг/мл свидетельствует о существовании повышенного риска неблагоприятных событий. Предполагается, что пациентам с повышенным уровнем ST2 в сыворотке крови, свидетельствующим о высоком риске сердечно-сосудистых событий, должно быть назначено дополнительное лечение и наблюдение. Во многих исследованиях сердечная недостаточность точнее определялась с помощью маркера NT-proBNP, чем с sST2. С другой стороны, у пациентов с повышенным уровнем NT-proBNP более высокие значения sST2 были связаны с более высокой вероятностью обострения сердечной недостаточности и худшим прогнозом. S. Manzano-Fernandez и соавторы (2011) доказали, что определение sST2 совместно с pro-BNP улучшает точность прогнозирования исходов у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью, чем для каждого из биомаркеров в отдельности [26]. Концентрация sST2 была ниже у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, но sST2 являлся независимым предиктором смертности вне зависимости от фракции вы-

броса ЛЖ. S. Voisot и соавторы (2008) определяли уровень sST2 при декомпенсации сердечной недостаточности при поступлении в стационар и перед выпиской, и в последнем случае он был повышен в 5 раз [27]. Целесообразность сочетания измерения sST2 и pro-BNP в стратификации риска была подтверждена в исследовании S. U. Rehman и соавторов (2008) [28].

Российскими учеными получены следующие результаты: концентрация sST2 при выписке из стационара имеет преимущество по оценке долгосрочного прогноза больных с декомпенсацией сердечной недостаточности по сравнению со стандартными факторами риска и NT-proBNP. Двукратное измерение концентрации sST2 за период госпитализации (при поступлении и выписке) позволяет значительно улучшить возможности в стратификации риска больных после острой декомпенсации сердечной недостаточности. Наиболее высокий риск смерти по сердечно-сосудистой причине / повторной декомпенсации сердечной недостаточности в течение года имеют пациенты с недостаточной степенью снижения значений sST2 за период госпитализации (менее — 28,4%) в сочетании с концентрацией sST2 \geq 37,8 нг/мл при выписке из стационара [29].

Трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- β 1)

Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) — цитокин, белковый фактор роста, который играет важную роль в регуляции клеточного роста, дифференцировки и регенерации различных тканей. У человека он представлен в виде 3 изоформ: TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3, которые продуцируют почти все ткани человека [30]. В сердце TGF- β 1 индуцируется при ИМ, перегрузке давлением, при введении ангиотензина II, норадреналина и ингибируется оксидом азота [31]. В миокарде TGF- β 1 синтезируется фибробластами и кардиомиоцитами и играет ключевую роль в развитии фиброза тканей. In vitro TGF- β 1 заметно усиливает синтез коллагена типов I и III и является фактором фиброобразования при ИМ. I. Agarwal и соавторы (2014) измеряли концентрацию TGF- β 1 у 1371 пациента в течение 14 лет [32]. TGF- β 1 не был связан с сердечно-сосудистыми исходами во всей когорте, однако более высокие концентрации TGF- β 1 коррелировали с повышением риска развития сердечной недостаточности и сердечно-сосудистых событий. У пациентов с дилатационной кардиомиопатией при исследовании биоптатов миокарда экспрессия генов коллагена типа I и III коррелировала с экспрессией гена TGF- β 1. Уровень TGF- β 1 был выше у пациентов с ХСН по сравнению с контролем и коррелировал с клас-

сом сердечной недостаточности по Нью-Йоркской классификации (NYHA) [33]. У больных с терминальной стадией сердечной недостаточности, направленных на трансплантацию сердца, активность TGF- β 1 была значительно выше по сравнению с тканями донорских сердец. Таким образом, в то время как NT-pro-BNP является чувствительным маркером кратковременной сердечной дисфункции и перегрузки миокарда, биомаркеры семейства TGF- β могут предоставить дополнительную информацию в отношении ремоделирования ЛЖ и определения долгосрочного прогноза.

Таким образом, наряду со ставшим уже «золотым стандартом» биомаркером сердечной недостаточности pro-BNP, в настоящее время интенсивно изучаются новые биомаркеры, такие как маркеры апоптоза, ремоделирования соединительнотканного внеклеточного матрикса и воспаления, которые позволяют не только точнее устанавливать диагноз, но и определять риск развития или прогрессирования сердечной недостаточности и смерти. Создание мультимаркерных панелей позволит с высокой точностью диагностировать сердечную недостаточность, определять ее тяжесть и прогнозировать риск декомпенсации и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Хафизов Р. Р., Загидуллин Б. И., Загидуллин Н. Ш., Травникова Е. О., Загидуллин Ш. З. Перспективы применения «новых» биомаркеров в диагностике острого коронарного синдрома. *Практическая медицина*. 2012;5(60):89–92. [Naphyzov RR, Zagidullin BI, Zagidullin NSh, Travnokova EO, Zagidullin ShZ. Perspectives of use of “new” biomarkers in diagnostics of acute coronary syndrome. *Prakticheskaya Meditsina = Practical Medicine*. 2012;5(60):89–92. In Russian].
- Медведева Е. А., Суркова Е. А., Лимарева Л. В., Щукин Ю. В. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2016;8(136):86–91. [Medvedeva EA, Surkova EA, Limareva LV, Shchukin YuV. Molecular biomarkers for diagnostics, risk stratification and prediction of chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;8(136):86–91. In Russian].
- Kischkel FC, Lawrence DA, Chuntharapai A, Schow P, Kim KJ, Ashkenazi A. Apo2L/TRAIL-dependent recruitment of endogenous FADD and caspase-8 to death receptors 4 and 5. *Immunity*. 2000;12(6):611–620.
- Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Bussani R, Dobrina A, Camilot D, Feroce F, Rossiello et al. Increased myocardial apoptosis in patients with unfavorable left ventricular remodeling and early symptomatic postinfarction heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(5):753–760.
- Secchiero P, Corallini F, Ceconi C, Parrinello G, Volpato S, Ferrari R, Zauli G. Potential prognostic significance of decreased serum levels of TRAIL after acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2009;4(2): e4442. doi:10.1371/journal.pone.0004442. Epub 2009 Feb 16
- Osmancik P, Teringova E, Tousek P, Paulu P, Widimsky P. Prognostic value of TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) in acute coronary syndrome patients. *PLoS One*. 2013;8(2): e53860.
- Ohtsuka T, Hamada M, Sasaki O, Suzuki M, Hara Y, Shigematsu Y et al. Clinical implications of circulating soluble Fas and Fas ligand in patients with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 1999;10(4):221–225.
- Nilsson L, Szymanowski A, Swahn E, Jonasson L. Soluble TNF receptors are associated with infarct size and ventricular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *PLoS One*. 2013;8(2): e55477.
- Kawakami H, Shigematsu Y, Ohtsuka T, Okayama H, Hayashi Y, Hara Y et al. Increased circulating soluble form of Fas in patients with dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J*. 1998;62(12):873–876.
- Niessner A, Hohensinner PJ, Rychli K, Neuhold S, Zorn G, Richter B et al. Prognostic value of apoptosis markers in advanced heart failure patients. *Eur Heart J*. 2009;30(7): 789–796.
- Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T et al. Relationship between plasma levels of cardiac natriuretic peptides and soluble Fas: plasma soluble Fas as a prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Card Fail*. 2001;7(4):322–328.
- Mukherjee R, Brinsa TA, Dowdy KB, Scott AA, Baskin JM, Deschamps AM et al. Myocardial infarct expansion and matrix metalloproteinase inhibition. *Circulation*. 2003;107(4):618–625.
- Frangiannis NG. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair. *Circ Res*. 2012;110(1):159–173. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.243162
- Mukherjee R, Mingoia JT, Bruce JA, Austin JS, Stroud RE, Escobar GP et al. Selective spatiotemporal induction of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 transcription after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(5): H2216–2228. doi:10.1152/ajpheart.01343.2005
- Soejima H, Ogawa H, Sakamoto T, Miyamoto S, Kajiwara I, Kojima S et al. Increased serum matrix metalloproteinase-1 concentration predicts advanced left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *Circ J*. 2003;67(4):301–304.
- Manhenke C, Orn S, Squire I, Radauceanu A, Alla F, Zannad F et al. The prognostic value of circulating markers of collagen turnover after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2010;150(3):277–282.
- Kelly D, Khan S, Cockerill G, Ng LL, Thompson M, Samani NJ et al. Circulating stromelysin-1 (MMP-3): a novel predictor of LV dysfunction, remodelling and all-cause mortality after acute myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(2):133–139.
- Karpinski L, Plaksej R, Kosmala W, Witkowska M. Serum levels of interleukin-6, interleukin-10 and C-reactive protein in relation to left ventricular function in patients with myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Kardiol Pol*. 2008;66(12): 12791285.
- Van Kimmenade RR, Januzzi JL, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, Martinez A, Crijs HJ, MacRae CA, Menheere PP, Pinto YM. Utility of amino-terminal probrain natriuretic peptide, galectin-3 and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(6):1217–24. Epub 2006 Aug 28.
- Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL et al. Prognostic value of galectin-3,

- a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol.* 2010;99(5):323–328.
21. Ho JE, Yin X, Levy D, Vasan RS, Magnani JW, Ellinor PT et al. Galectin 3 and incident atrial fibrillation in the community. *Am Heart J.* 2014;167(5):729–734.
 22. Ionin VA, Zaslavskaya EL, Soboleva AV, Belyaeva OD, Baranova EI, Shlyakhto EV. Can we predict the effect of antiarrhythmic pharmacotherapy in atrial fibrillation and metabolic syndrome patients: focus on galectin-3. *Eur Heart J.* 2016;37 (Supp.):881.
 23. Медведева Е. А. Биомаркеры фиброза, почечной дисфункции и воспаления, их корреляционные взаимосвязи у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Сердечная недостаточность. 2017;18(2): 83–86. doi:10.18087/rhfj.2017.2.2302 [Medvedeva EA. Biomarkers of fibrosis, renal dysfunction and inflammation, and their correlations in ischemic heart failure. *Journal Heart Failure.* 2017;18(2):83–86. doi:10.18087/rhfj.2017.2.2302 In Russian].
 24. Weir RA, Miller AM, Murphy GE, Clements S, Steedman T, Connell JM et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):243–250.
 25. Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL 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(7):607–613.
 26. Manzano-Fernandez S, Mueller T, Pascual-Figal D, Truong QA, Januzzi JL et al. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2011;107(2):259–267.
 27. 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.
 28. Rehman SU, Martinez-Rumayor A, Mueller T, Januzzi JL. Independent and incremental prognostic value of multimarker testing in acute dyspnea: results from the ProBNP 21 Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Clin Chim Acta.* 2008;392(1–2):41–45.
 29. Протасов В. Н., Скворцов А. А., Нарусов О. Ю., Кошкина Д. Е., Ткачев Г. А., Горюнова Т. В. и др. Изменение концентрации растворимого ST2-рецептора за время госпитализации и прогноз большого декомпенсированной сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность. 2017;18(4):279–289. doi:10.18087/rhfj.2017.4.2370. [Protasov VN, Skvortsov AA, Naruso OYu, Koshkina DE, Tkachev GA, Goryunova TV et al. Changes in the concentration of ST2-receptor during hospitalization and prognosis in patients with heart failure decompensation. *Journal Heart Failure.* 2017;18(4):279–289. doi:10.18087/rhfj.2017.4.2370. In Russian].
 30. Blobe GC, Schieman WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med.* 2000;342 (18):1350–1358.
 31. Sun Y, Weber KT. Infarct scar: a dynamic tissue. *Cardiovasc Res.* 2000;46(2):250–256.
 32. Agarwal I, Glazer NL, Barasch E, Biggs ML, Djousse L, Fitzpatrick AL et al. Fibrosis-related biomarkers and incident cardiovascular disease in older adults: the cardiovascular health study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(4):583–589.
 33. Dixon DL, Griggs KM, Bersten AD, De Pasquale CG. Systemic inflammation and cell activation reflects morbidity in chronic heart failure. *Cytokine.* 2011;56(3):593–599.
 34. Francia P, Balla C, Ricotta A, Uccellini A, Frattari A, Modestino A et al. Plasma osteopontin reveals left ventricular reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy in heart failure. *Int J Cardiol.* 2011;153(3):306–310.
- Информация об авторах**
- Хамитова Айсылу Фаризовна — аспирант второго года очного обучения кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, e-mail: musina.aisylu@yandex.ru;
- Дождев Сергей Сергеевич — студент V курса ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, e-mail: qwertypoki@gmail.com;
- Загидуллин Шамиль Зарифович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, e-mail: musina.aisylu@yandex.ru;
- Ионин Валерий Александрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, e-mail: ionin.v.a@gmail.com;
- Гареева Диана Фирдавиевна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, e-mail: danika09@mail.ru;
- Загидуллин Науфаль Шамилович — доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, e-mail: znaufal@mail.ru.
- Author information**
- Aysilu F. Khamitova, MD, PhD Student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, e-mail: musina.aisylu@yandex.ru;
- Sergey S. Dozhdev, 5-year Student, Bashkir State Medical University, e-mail: qwertypoki@gmail.com;
- Shamil' Z. Zagidullin, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, e-mail: musina.aisylu@yandex.ru;
- Valeriy A. Ionin, MD, PhD, Assistant, Department of Internal Diseases, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, e-mail: ionin.v.a@gmail.ru;
- Diana F. Gareeva, MD, Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, e-mail: danika09@mail.ru;
- Naufal' Sh. Zagidullin, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, e-mail: znaufal@mail.ru.