JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY VOL. 70, NO. 19, 2017
ª2017 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
ISSN 0735-1097/$36.00
PUBLISHED BY ELSEVIER

Растворимый ST2 для Прогноза и Мониторинга Сердечной Недостаточности

Новый золотой стандарт?

Antoni Bayés-Genís, MD, PHD,[a,b] Julio Núñez, MD, PHD,[c,d] Josep Lupón, MD, PHD[a,b]

Биомаркеры стали незаменимыми инструментами для диагностики, прогнозирования и мониторинга различных сердечно-сосудистых заболеваний и некоторые входят в стандарт оказания медицинской помощи. В частности, натрийуретическим пептидам потребовалось (NPs) 15 лет, чтобы стать частью обычного диагностического процесса для пациента с сердечной недостаточностью (СН), как при острой сердечной недостаточности, так и при хронической (1,2). Также хорошо изучено прогностическое значение NP (3), однако далеко не всегда клиницисты применяли его на практике. Некоторые нюансы, связанные с уровнями NP у пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, а также с высоким индексом массы тела (BMI) вызывают сложности в трактовке неспециалистами. На сегодняшний день мониторинг NP и рекомендованная терапия были исследованы в нескольких рандомизированных проспективных клинических исследованиях, однако полученные результаты оказались противоречивыми; таким образом, остаются неопределенности и вопросы (4). Несмотря на доказательные успехи и сильные стороны NP, остается достаточно места для дальнейшего усовершенствования стратификации риска у пациентов с СН. Хотя для заполнения пробела было оценено большое количество кандидатов- биомаркеров, только несколько маркеров прошли строгие испытания, предшествующие переводу в клиническую практику.

ST2 - недавно появившийся биомаркер, добросовестный инструмент для ведения пациента, успешно прошедший испытания. Разработаны новые высокочувствительные количественные тесты ST2, которые допущены FDA для клинического применения.

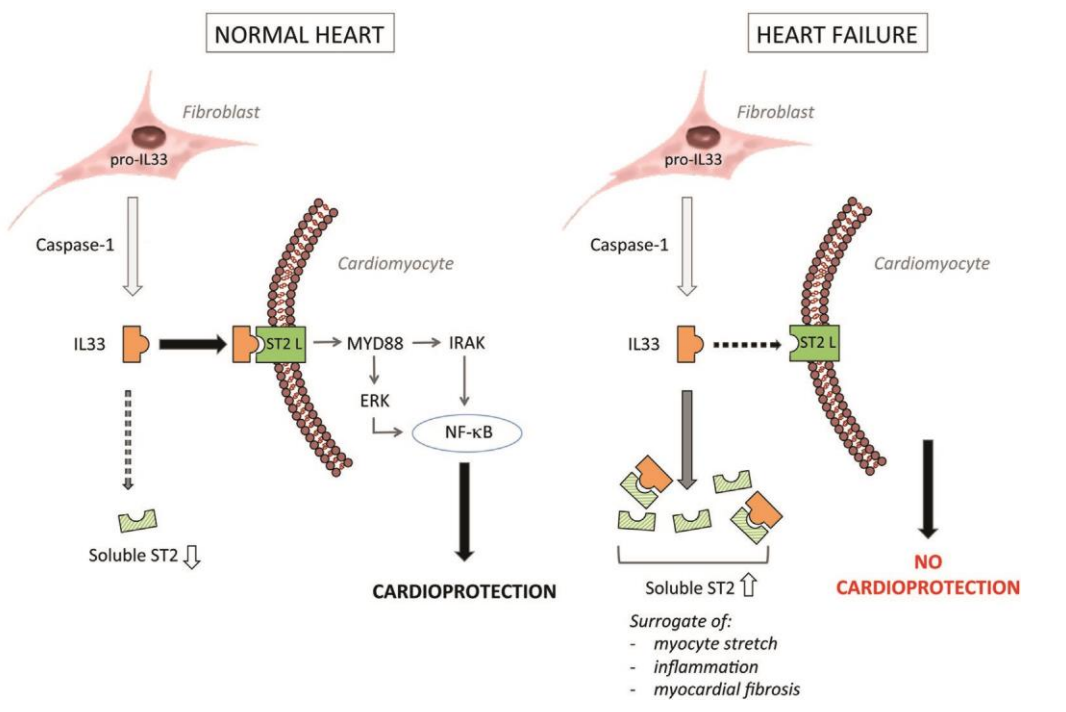
ST2 в настоящее время признан ценным дополнением для прогноза и мониторинга СН, включен в обновленные рекомендации СН 2017 Американского колледжа кардиологии / Американской Ассоциации Сердца (1). В этом выпуске Журнала, van Vark и колл. (5) предоставили ценную дополнительную информацию в поддержку этой роли. На самом деле, в исследовании TRIUMF (Трансляционная Инициатива Уникальной и Новой стратегии ведения пациентов с сердечной недостаточностью) авторы изящно показали связь между частотой измеренных ST2 и частотой смертности от всех причин и повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией СН в течение 1 года наблюдения у 496 пациентов, госпитализированных с острой СН. Авторы заслуживают похвалы за использование комбинированной модели, которая соответствует в настоящее время современным требованиям статистики при долговременном анализе.

ST2 Биология

Всесторонний обзор сложного пути интерлейкина(IL) -33 / ST2 выходит за рамки этой рецензии и информацию можно отыскать в другом месте (6). Коротко, ST2 является членом семейства белков IL-1. ST2 встречается в нескольких изоформах, включая трансмембранную форму (ST2-лиганд, или ST2L) и растворимую, циркулирующую форму

(ST2) (6). В неповрежденном сердце IL-33, продуцируемый сердечными фибробластами, связывается с ST2L, и этот комплекс активирует ряд внутриклеточных сигнальных каскадов. Что в свою очередь приводит к активации нуклеарного фактора (NF) – kB и предотвращению фиброза и гипертрофии. При СН растворимый ST2, измеряемая изоформа в современных тестах, как полагают, выступает в качестве ловушки-рецептора для ИЛ-33. Наличие высокой концентрации ST2 блокирует благоприятные эффекты ИЛ-33, аннулируя активацию каскада, инициированного взаимодействием IL-33 / ST2L. Следовательно, высокий уровень растворимого ST2 ассоциируется с прогрессированием фиброза миокарда, неблагоприятным ремоделированием сердца и сердечно-сосудистыми исходами (7,8) (рисунок 1).

FIGURE 1 Schematic of the IL-33/ST2 Pathway inthe Nonfailing and the Failing Heart



ERK ¼ extracellular signal-regulated kinases; IL33¼ interleukin-33; IRAK¼ interleukin-1 receptor-associated kinase; MYD88¼ myeloid differentiation primary response gene 88; NF¼ nuclear factor; ST2L¼ ST2 ligand.

ST2 И ПРОГНОЗ СН

Большинство проведенных до настоящего времени исследований фокусировались на прогностической ценности одиночных, разовых базовых измерений для оценки неблагоприятных исходов во время наблюдения. Отдельные измерения ST2 последовательно показали, что они имеют прогностическую и предиктивную ценность. Эти возможности были недавно подтверждены в 2 комплексных метаанализах проведенных при хронической и острой СН (9,10). При хронической СН ST2 был связан с относительным риском (HR) смерти от всех причин 1,75 и 1,79 для сердечно-сосудистой (CV) смерти (8). При острой СН при госпитализации ST2 имел HR смерти CV 2,29 и при выписке HR- 2,20. Кроме того, уровень ST2 при выписке является предиктором повторной госпитализации по поводу декомпенсации СН в течение наблюдения (9).

Недавно разработан калькулятор риска СН, Барселона bioHF (биоСН) калькулятор (доступен online), который включает ST2 совместно с NT-proBNP и высокочувствительным тропонином T(hs-TnT) для расчета риска смерти и/или

госпитализации в течение 5 лет. Это Веб-калькулятор, который оптимизирует стратификацию рисков и позволяет быстро, легко, интерактивно вычислить прогноз и ожидаемую продолжительность жизни у отдельного пациента (11). Кроме того, как и ожидалось, биомаркер фиброза ST2 также явился предиктором внезапной смерти в прилагаемом контрольном исследовании амбулаторных пациентов с СН и сниженной фракцией выброса (12). Клиническая и биомаркерная шкала ST2-R2 были разработаны для прогнозирования соответствующего обратного ремоделирования. Оценивается уровень ST2 и 5 клинических параметров, включающих не ишемическую этиологию, блокаду ветвей левого пучка, длительность СН, исходный уровень фракции выброса левого желудочка и терапию бета-блокаторами (13). Данная шкала ST2-R2 обеспечила доказательство концепции, что дополнение маркера ST2 к нескольким другим клиническим параметрам существенно улучшают точность прогноза обратного ремоделирования. Другие определяемые биомаркеры NTproBNP, hs-TnT и galectin-3 не обеспечивали дополнительную оценку обратного ремоделирования.

ST2 МОНИТОРИНГ СН

Повторные измерения ST2 более точно отражают динамическое и прогрессирующее развитие СН по сравнению с единичным измерением. Кроме того, низкий коэффициент вариации концентрации ST2 дает ST2 потенциальное преимущество для серийного тестирования у пациентов с СН по сравнению с другими более известными биомаркерами (NP). Более того, циркулирующий ST2 не зависит от почечной дисфункции или ИМТ.

Boisot и колл. (14) показали, что среди пациентов, госпитализированных с острой СН, недостаточное снижение ST2 меньше 15% во время госпитализации было связанно с повышенным риском смерти в течение 90 дней (14). Bayés-Genís и колл. (15), опираясь на данную концепцию, измеряли ST2 каждые 2 недели в группе амбулаторных пациентов с декомпенсированной СН. Они отметили, что пациенты у которых не отмечалось снижение ST2 по крайней мере на 25% подвергались повышенному риску неблагоприятных исходов (15). Другие исследования пациентов, госпитализированных с СН показали, что так называемые «неответчики ST2» или лица с декомпенсированной СН, у которых не отмечалось адекватного снижения ST2, были подвержены повышенному риску неблагоприятных исходов (16). Совсем недавно в исследовании PROTECT (NTproBNP контролируемая терапия СН), которое включало пациентов с хронической СН и сниженной фракцией выброса, измеряли процент снижения ST2 относительно уровня «cut-off» 35 нг / мл (или «время ответа ST2»). Было обнаружено, что чем больше снижается уровень ST2 тем больше вероятность снижения риска нежелательных исходов (17) В этом выпуске журнала van Vark и колл. (5) проанализировали прогностическую роль частоты измерений ST2 в популяции с острой СН. Дизайн исследования, а также полученные результаты, обладают потенциалом для изменения текущей клинической практики в дополнение к патофизиологическому пониманию. Ряд вопросов заслуживает особого внимания. Во-первых, было запланировано до 7 ST2 измерений в течение 1 года наблюдения. В госпитальный период ST2 измеряли 3 раза, и при амбулаторных последующих посещениях ST2 оценивали еще 4 раза в заранее определенные моменты времени. Это исследование несомненно показывает, что базовый уровень ST2 и особенно повторные измерения ST2 являются сильным независимым предиктором составной конечной точки смертности от всех причин или повторной госпитализации в течение 1

года наблюдения у пациентов с острой СН. СН является динамическим и прогрессирующим заболеванием, при котором воспаление, сердечный фиброз и ремоделирование являются непрерывными процессами, которые невозможно зафиксировать при единичной оценке биомаркера в какой-то момент времени. Следовательно, динамические изменения ST2 во время последующих наблюдений обеспечило прогностическую ценность. Во-вторых, у пациентов перед достижением первичной конечной точки концентрации ST2 увеличивались (так называемая «U-образная» ST2), тогда как у пациентов, не достигших первичной конечной точки во время наблюдения показатели ST2 стабилизировались (так называемая «J-образная» модель ST2). Действительно, почти в два раза больше пациентов, достигших первичной конечной точки во время периода наблюдения демонстрировали U-образную кривую ST2. В заключение, из исследования van Vark и др. (5) вытекает другой вывод, что повторные измерения ST2 предоставляют дополнительную, независимую прогностическую информацию к исходному и повторным показателям уровня NT-proBNP. Это наблюдение может быть объяснено тем фактом, что NT-proBNP и ST2 отражают различные основные патофизиологические процессы СН.

В совокупности современные данные свидетельствуют о том, что ST2 может считаться новым биомаркером «золотого стандарта» для прогноза и мониторинга СН. Кроме того, также оценивалось значение ST2 в принятии клинических решений. У пациентов с постинфарктной желудочковой дисфункцией, пост-hoc-анализ исследования EPHESUS (Эффективность Эплеренона и выживаемость при сердечной недостаточности после острого инфаркта миокарда) показало, что неблагоприятное ремоделирование левого желудочка у пациентов с низким уровнем ST2 отмечалось реже в независимости от терапии (18). У пациентов с хронической СН, показатели ST2 снижались при каждом увеличении титрования дозы бета-блокатора; абсолютное преимущество высоких доз бета-блокаторов отмечалось у пациентов с ST2 > 35 нг / мл (19). Эти исследования обеспечивают дорожную карту для будущих клинических испытаний ST2 ориентированной терапии.

Основываясь на сильной доказательной базе, мы убеждены, что сейчас самое подходящее время для исследователей для выполнения правильно спланированных, проспективных, международных, мультицентровых исследований ST2 ориентированной терапии СН для получения достоверных данных в современном виде. Необходимо избегать ошибок и подходов, совершенных в NP ориентированных исследованиях (несколько небольших исследований с различными конечными точками, что является неправильным способом тратить ограниченные исследовательские ресурсы), которые могут замедлить движение к доказательной медицине.

Литература

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/ AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol 2017;70:
776–803.

2. Ponikowski 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. Eur J Heart Fail 2016;18:891–975.

3. Ibrahim N, Januzzi JL. The potential role of natriuretic peptides and other biomarkers in heart failure diagnosis, prognosis and management. Expert Rev Cardiovasc Ther 2015;13:1017–30.

4. Bayés-Genís A, Lupón J, Jaffe AS. Can natriuretic peptides be used to guide therapy? EJIFCC 2016;27:208–16.

5. van Vark LC, Lesman-Leegte I, Baart SJ, et al. Prognostic value of serial ST2 measurements in patients with acute heart failure. J Am Coll Cardiol 2017;70:2378–88.

6. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. Nat Rev Drug Discov 2008;7:827–40.

7. Daniels LB, Bayés-Genís A. Using ST2 in cardiovascular patients: a review. Future Cardiol 2014;10:525–39.

8. Bayés-Genís A, Januzzi JL, Gaggin HK, et al. ST2 pathogenetic profile in ambulatory heart failure patients. J Card Fail 2015;21:355–61.

9. Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, et al. Meta-analysis of soluble suppression of tumorigenicity-2 and prognosis in acute heart failure. J Am Coll Cardiol HF 2017;5:287–96.

10. Aimo A, Vergaro G, Passino C, et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 in chronic heart failure: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol HF 2017;5:280–6.

11. Lupón J, de Antonio M, Vila J, et al. Development of a novel heart failure risk tool: the Barcelona bio-heart failure risk calculator (BCN bio-HF calculator). PLoS ONE 2014;9:e85466.

12. Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, et al. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol 2009;54:2174–9.

13. Lupón J, Gaggin HK, de Antonio M, et al. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: the ST2-R2 score. Int J Cardiol 2015;184:337–43.

14. Boisot S, Beede J, Isakson S, et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure. J Card Fail 2008;14:732–8.

15. Bayés-Genís A, Pascual-Figal D, Januzzi JL, et al. Soluble ST2 monitoring provides additional risk stratification for outpatients with decompensated heart failure. Rev Esp Cardiol 2010;63: 1171–8.

16. Breidthardt T, Balmelli C, Twerenbold R, et al. Heart failure therapy-induced early ST2 changes may offer long-term therapy guidance. J Card Fail 2013;19:821–8.

17. Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, et al. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, andhighly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol HF 2014;2:65–72.

18. 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.

19. Gaggin HK, Motiwala S, Bhardwaj A, Parks KA, Januzzi JL Jr. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and b-blocker therapy in chronic heart failure. Circ Heart Fail 2013;6:1206–13.

KEYWORDS heart failure, monitoring, prognosis, ST2