



Муллабаева Гузаль Учкуновна

д.м.н., руководитель лаборатории минимально инвазивных вмешательств и послеоперационного восстановления, Республиканский Специализированный Научно-практический медицинский Центр Кардиологии Узбекистан, Ташкент

Жуманиязов Даврон Комилович

заведующий отделением неотложной кардиологии Хорезмский филиал Республиканского Научного Центра Экстренной Медицины, Узбекистан, Хорезм

ЗНАЧЕНИЕ НОВОГО БИОМАРКЕРА ST2 В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

For citation: Mullabaeva G.U., Jumaniyazov D.K. Significance of the new ST2 biomarker in the development of heart failure. Journal of cardiorespiratory research. 2021, vol.2, issue 2, pp.22-25

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974-2021-2-3>

АННОТАЦИЯ

В статье приводятся данные по новому биомаркеру ST2, его прогностической значимости у больных с СН. Описаны результаты крупных исследований, оценивавших его значимость в сравнении с другими прогностическими маркерами.

Ключевые слова: острая сердечная недостаточность, прогноз, биомаркер ST2, натрийуретический пептид, Presage.

Mullabaeva Guzal Uchkunovna

Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Minimally Invasive interventions and postoperative recovery, Republican Specialized Scientific Practical Medical Center for Cardiology Uzbekistan, Tashkent

Zhumaniyazov Davron Komilovich

Head of the Department of Emergency Cardiology Khorezm branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medicine, Uzbekistan, Khorezm

SIGNIFICANCE OF THE NEW ST2 BIOMARKER IN THE DEVELOPMENT OF HEART FAILURE

ANNOTATION

The article provides data on the new ST2 biomarker and its predictive value in patients with heart failure. The results of large studies are described that assessed its significance in comparison with other prognostic markers.

Keywords: acute heart failure, prognosis, ST2 biomarker, natriuretic peptide, Presage.

Mullabaeva Guzal Uchkunovna

Tibbiyot fanlari doktori, minimal invaziv aralashuvlar va operatsiyadan keyingi tiklanish laboratoriya mudiri, Respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy Kardilogiya bo'yicha amaliy tibbiyot markazi O'zbekiston, Toshkent

Jumaniyazov Davron Komilovich

Shoshilinch kardiologiya kafedrasini mudiri Respublika ilmiy Shoshilinch tibbiy yordam markazi Xorazm filiali, O'zbekiston, Xorazm

YANGI ST2 BIOMARKERINING YURAK UYETISHMOVCHILIGINI RIVOJLANISHIDAGI AHAMIYATI

Maqolada yangi ST2 biomarkeriga oid ma'lumotlar va uning yurak uyetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda bashorat qiluvchi qiymati keltirilgan. Maqolada boshqa prognostik belgilar bilan taqqoslaganda uning ahamiyatini baholaydigan katta tadqiqotlar natijalari tasvirlangan.

Kalit so'zlar: o'tkir yurak yetishmovchiligi, prognoz, ST2 biomarkeri, natriuretik peptid, Presage.

Сердечная недостаточность (СН) в последние годы приобрела масштабы эпидемии; в одних только Соединенных Штатах в настоящее время ежегодно диагностируется 550 000 новых случаев СН, и ожидается, что заболеваемость будет расти. Причины этой глобальной пандемии включают старение населения, рост числа факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС), улучшение выживаемости после инфаркта миокарда (ИМ) и сокращение других причин преждевременной смерти.

Одним из важнейших моментов в эволюции СН является развитие остро декомпенсированных состояний, которые в этом случае существенно увеличивают риск повторных госпитализаций, прогрессирование ремоделирования миокарда или смерти. Действительно, уровень смертности после госпитализации у больных с СН составляет от 5% до 10% в течение 30 дней и почти 25% через год [1]. Сложность оценки и лечения пациента с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОСН) заключается в том, что сложно оценить тяжесть синдрома и связанные с этим трудности в прогнозировании; все вместе это может привести к ограничению правильной стратификации риска и лечения, что в свою очередь ухудшает течение заболевания и разумеется прогноз. Учитывая потенциальные проблемы, возникающие у пациентов с подозрением или подтвержденной ОСН, врачи обратились к инструментам, которые объективно дополняют стандартный анамнез и физикальное обследование; в связи с этим за последние годы возросло использование биомаркеров у пациентов с подозрением или доказанной ОСН [2,3]. В настоящее время золотыми стандартами клинического тестирования являются биомаркеры – натрийуретические пептиды (например, натрийуретический пептид В-типа, BNP и его аминоконцевой фрагмент расщепления, NT-proBNP) [4,5]. Вызванные перегрузкой давлением или объемом увеличение концентраций BNP и NT-proBNP указывают на серьезные поражения структуры и функции сердца; как BNP, так и NT-proBNP в настоящее время широко используются для диагностики СН и нашли применение в прогнозировании течения [8]. Несмотря на их ценность для оценки и лечения пациентов с ОСН, натрийуретические пептиды являются лишь единственным биомаркером в сложной патофизиологии, описывающей сердечную недостаточность [6,7]. В связи с этим были предприняты значительные усилия по расширению диапазона биомаркеров для использования в оценке ОСН с целью идентификации маркеров, отражающих дополнительную биологическую информацию. Среди наиболее перспективных – ST2. В данной статье мы не будем рассматривать биологию ST2. Однако вкратце, ST2 является членом суперсемейства рецепторов интерлейкина (IL) и участвует в широком спектре биологических процессов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Первоначально идентифицированный как участвующий в регуляции иммунологической толерантности посредством индукции ответов Т-хелперных клеток 2-го типа, ST2 также известен как фермент, участвующий в процессе развития тканевого фиброза посредством взаимодействия со своим лигандом, IL-33, который может связываться с либо мембраносвязанной формой ST2, известной как лиганд ST2 (ST2L), либо с растворимой формой, известной как растворимый ST2 (sST2). Данные, полученные ранее продемонстрировали, что в контексте механического напряжения кардиомиоцитов и сердечных фибробластов транскрипция генов ST2 и IL-33 увеличивается с экспрессией ST2L и высвобождением sST2 и IL-33 [9,10]. Связывание IL-33 с ST2L приводит к благоприятным антигипертрофическим и антифибротическим эффектам в миокарде; sST2 также связывает IL-33 и, как полагают, представляет собой «выключатель» рецептора-ловушки, с

помощью которого организм регулирует баланс пути IL-33/ST2. Однако в состояниях чрезмерной секреции sST2 польза от связывания IL-33/ST2L теряется, и могут возникать прогрессирующий фиброз и гипертрофия миокарда со значительным увеличением риска прогрессирования СН и смерти в экспериментальных моделях [11].

Определение уровня ST2 при острой сердечной недостаточности

Впервые определение концентрации sST2 у пациентов с подозрением или доказанной ОСН было проведено в исследовании Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) [12]. В данном исследовании с участием 593 пациентов, госпитализированных в отделение неотложной помощи с острой одышкой, связанной с СН, было показано, что концентрация sST2 была значительно выше у пациентов с СН, нежели без нее (0,50 против 0,15 нг / мл; $p < 0,001$), примечателен тот факт, что в данном исследовании концентрация NT proBNP не отличалась в обеих группах. Кроме этого, было выявлено, что концентрация sST2 имела прогностическое значение в плане прогнозирования годичной летальности. Так, исходная концентрация sST2 у пациентов, умерших в течение одного года составила 1,08 нг/мл против 0,18 нг/мл у выживших больных. При проведении многофакторного регрессионного анализа концентрация sST2 достоверно предсказывала годичную летальность у больных как с СН, так и без нее. Примечательно, что суммирование прогностической значимости sST2 и NT-proBNP приводило к увеличению ценности этих маркеров (до 40%) в плане предсказания годичной смертности. Необходимо отметить, что данная комбинация маркеров способна предсказывать риск летальности в течение 4-х лет. Следующее исследование, изучавшее взаимосвязь между концентрацией sST2 и клиническими характеристиками и прогнозом больных с ОСН, включало 792 пациентов с ОСН [13,14]. Концентрации sST2 при поступлении коррелировали с функциональным классом NYHA, фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ($r=0,13$), клиренсом креатинина ($r=0,22$), НУП В-типа ($r=0,29$), NTproBNP ($r=0,41$) и С-реактивным белком ($r=0,43$; все $p < 0,05$). В отличие от НУП, уровни sST2 не зависели от возраста, индекса массы тела, фибрилляции предсердий или причины кардиомиопатии (ишемическая или неишемическая).

Как уже говорилось, в исследовании PRIDE были продемонстрированы высокие уровни sST2 у пациентов с ОСН, в последующем умерших через один год; в мультивариантном регрессионном анализе Кокса независимых предикторов смерти уровень sST2 был связан с двукратным риском смертности независимо от других клинических и биохимических параметров риска (включая уровни НУП). Необходимо сказать, что значимость высокой концентрации на годичную смертность была одинакова у пациентов с сохраненной и пониженной функцией ЛЖ. Также стоит отметить, что в этом анализе наличие значения sST2 в прогностической модели привело к потере прогностической значимости NT-proBNP у пациентов с СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) [15]. Как и в исходном анализе PRIDE, пациенты с повышенным уровнем sST2 и NT-proBNP имели наибольший риск смерти в течение одного года ($> 40\%$), тогда как пациенты с обоими биомаркерами ниже среднего уровня демонстрировали самую низкую смертность ($< 10\%$). Интересно, что высокий уровень sST2 реклассифицировал риск смерти у пациентов с низким уровнем НУП, что позволило еще раз убедиться о выраженной прогностической значимости sST2 при ОСН. Более того, у пациентов со значением ST2 ниже медианы концентрации NT-proBNP > 1000 пг/мл (общепринятый порог риска) не прогнозировал годовую смертность.

Взаимосвязь ST2 и структурно-функциональными особенностями сердца при острой сердечной недостаточности

Shah и соавторы, изучив взаимосвязь между уровнями sST2 и структурно-функциональными особенностями сердца, оцененной с помощью эхокардиографии, а также смертностью у пациентов с ОНЧ, прояснили ряд вопросов [16]. Для этой цели, из когорты исследования PRIDE были отобраны 139 пациентов, которым была проведена двухмерная эхокардиография во время индексной госпитализации (в среднем через 45 часов после госпитализации) с последующим наблюдением через 4 года. Пациенты были преимущественно пожилого возраста (69 ± 14 лет), с избыточной массой тела (индекс массы тела $28,5 \pm 6,5$ кг/м²), с сохраненной гемодинамикой при поступлении (систолическое артериальное давление $140\text{--}28$ мм рт. ст.). Диагноз ОНЧ как причина одышки был установлен в 66% случаев. Концентрации sST2 коррелировали с более высокими конечными систолическими размерами и объемами ЛЖ, меньшей ФВ ЛЖ, меньшим изменением фракционной площади правого желудочка (ПЖ) ($r=0,18$; $p=0,046$), более высоким систолическим давлением в ЛЖ ($r=0,26$; $p=0,005$) и гипоксией ($p<0,001$). В многофакторной регрессии независимые предикторы ST2 включали систолическое давление в ПЖ ($t=2,29$; $p=0,002$), фракцию выброса ЛЖ ($t=2,15$; $p=0,05$) и размеры (конечное систолическое, $t=2,57$; конечное диастолическое, $t=2,98$, оба $p<0,05$), NT-proBNP ($t=3,31$; $p=0,009$), частота сердечных сокращений ($t=2,59$; $p=0,01$) и наличие растяжения яремных вен ($t=2,00$; $p=0,05$). Эти результаты привносят свой вклад в фундаментальные научные данные, предполагающие роль ST2 в генезе неблагоприятного ремоделирования желудочков во взаимосвязи с клиническими признаками процесса, включая тесную связь с прогнозом: действительно, sST2 был исходно выше у пациентов, которые впоследствии умерли в течение 4х лет, и в модели пропорциональных рисков Кокса, которая включала результаты эхокардиографии и другие биомаркеры, sST2 предсказывал 4-х годичную летальность независимо от других традиционных клинических, биохимических и эхокардиографических маркеров риска (ОР 2,70; $p=0,003$).

Методы оценки ST2 и эталонные диапазоны при острой сердечной недостаточности

На смену не совсем точным методам оценки sST2, в настоящее время пришел новый более чувствительный метод измерения, так называемый анализ Presage ST2 [17]. Этот анализ теперь доступен для клинического использования, получил одобрение регулирующих органов и претерпел усовершенствования для прогнозирования риска по сравнению с анализами, предназначенными только для измерения уровня фермента [18,19]. Полученные данные указывают на увеличение риска у пациентов с ОНЧ при регистрации концентрации sST2 35 нг/мл с помощью анализа Presage ST2, при этом более высокие концентрации ассоциированы с худшим прогнозом. Хотя при измерении концентраций ST2 с помощью теста Presage ST2 рекомендуется

верхний референсный предел 35 нг/мл, ожидается, что средние концентрации sST2 в ADHF могут быть значительно выше, что означает увеличение риска для этой группы пациентов. Например, в исследовании PRIDE среднее значение Presage ST2 у пациентов с ADHF составляло $42,7$ нг/мл (межквартильный диапазон от 26,3 до 78,9 нг/мл); в этом анализе, по сравнению с выжившими, более высокие значения ST2 наблюдались у умерших в течение одного года ($67,4$ против $35,8$ нг/мл; $p<0,001$) и в течение 4х лет ($47,4$ против $35,6$ нг/мл; $p=0,01$). В другом исследовании Zilinski et al. оценили роль измерения sST2 в конечной стадии ОНЧ и отметили медианную концентрацию маркера $148,0$ нг/мл (межквартильный диапазон от 88 до 226 нг/мл) [20]; Несмотря на заметное повышение уровня биомаркера у субъектов в анализе Zilinski et al., sST2 сохранял за собой прогностическую ценность как маркера летальности, имплантации ресинхронизирующего устройства или трансплантации сердца, тогда как NT-proBNP, почечная функция, миелопероксидаза и высокочувствительный тропонин не доказали свою предсказательную значимость.

Последующие исследования показали изменчивость концентрации sST2 при терапевтических вмешательствах при ХСН, тем не менее, в настоящее время признано, что последовательные измерения данного фермента существенно усиливают его прогностическую значимость, то есть акцент также предлагается делать на мониторинг данного показателя. настройке HF, особенно после лечения для постановки диагноза.

Заключение. С момента своего открытия в качестве основного участника процесса фиброза и гипертрофии кардиомиоцитов при СН, измерение sST2 в настоящее время достигло точки клинической значимости [21]. У пациентов с ОНЧ концентрации sST2 являются значительным прогностическим фактором для оценки краткосрочного, промежуточного и долгосрочного риска серьезных сердечно-сосудистых событий и демонстрируют существенную его аддитивную ценность его применения по сравнению с клиническими переменными и другими биомаркерами [22]. При измерении у пациентов с ОНЧ для дополнительной оценки прогноза рекомендуется определение его исходного значения и в динамике на фоне лечения. Ожидаемые значения для клинически доступного теста Presage ST2 в значительной степени зависят от тяжести заболевания; однако порог в 35 нг/мл обеспечивает разумный референсный предел, выше которого риск неблагоприятного исхода возрастает линейно со степенью повышения. Несмотря на значительный объем накопленных знаний, касающихся ST2 в измерения sST2 при ОНЧ, сохраняет свою актуальность вопросы о сроках и частоте определения данного показателя, а также терапевтических стратегиях, которые могут быть применены для снижения риска, прогнозируемого sST2 [23]. Требуется дополнительная информация об аддитивной ценности sST2 по сравнению с другими биомаркерами: помимо BNP или NT-proBNP и, возможно, тропонина, неясно, какие другие биомаркеры могут быть использованы для прогнозирования у пациентов с ОНЧ.

Список литературы/ Iqtiboslar/References

1. Ko DT, Tu JV, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, Rathore SS, Newman AM, Donovan LR, Lee DS, Foody JM, Krumholz HM. Quality of care and outcomes of older patients with heart failure hospitalized in the United States and Canada. Arch Intern Med 2005;165: 2486-2492.
2. Januzzi JL Jr, Felker GM. Surfing the biomarker tsunami at JACC: heart failure. JACC Heart Fail 2013;1:213-215.
3. van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr. Emerging biomarkers in heart failure. Clin Chem 2012;58:127e138.
4. Daniels L, M A. Natriuretic peptides. JACC 2007;50:2357e2368.
5. Liang F, Gardner DG. Mechanical strain activates BNP gene transcription through a p38/NF- κ B-dependent mechanism. J Clin Invest 1999;101:1603e1612.
6. Fonarow G, Peacock W, Phillips C, Givertz M, M L. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. JACC 2007;49:1943-1950.
7. Chen A, Wood M, Krauser D, Baggish A, Tung R, Anwaruddin S, Picard M, JL J. NT-proBNP levels, echocardiographic findings, and 30B The American Journal of Cardiology (www.AJOnline.org) Vol 115 (7S) April 2, 2015 outcomes in breathless patients: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) echocardiographic substudy. Eur Heart J 2006;27:839e845.
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62:e147e239.

9. Weinberg EO, Shimp M, Hurwitz S, Tominaga S, Rouleau JL, Lee RT. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation* 2003;107:721e726.
10. Weinberg EO, Shimp M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, Rouleau JL, Lee RT. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation* 2002;106: 2961-2966.
11. Seki K, Sanada S, Kudanova AY, Steinhauser ML, Handa V, Gannon J, Lee RT. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. *Circ Heart Fail* 2009;2:684-691.
12. Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, O'Donoghue M, Sakhuja R, Chen AA, van Kimmenade RR, Lewandowski KB, Lloyd-Jones DM, Wu AH. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50: 607-613.
13. Mueller T, Dieplinger B, Gegenhuber A, Poelz W, Pacher R, Haltmayer M. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Chem* 2008;54:752-756.
14. Rehman S, Mueller T, JL J. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *JACC* 2008;52:1458-1465.
15. Manzano-Fernandez S, Mueller T, Pascual-Figal D, Truong QA, Januzzi JL. 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;107:259-267.
16. Shah R, Chen-Tournoux A, Picard M, van Kimmenade R, Januzzi JL. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea. *Circ Heart Fail* 2009;2:311-319.
17. Dieplinger B, Januzzi JL Jr, Steinmair M, Gabriel C, Poelz W, Haltmayer M, Mueller T. Analytical and clinical evaluation of a novel high sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma—the Presage ST2 assay. *Clin Chim Acta* 2009;409:33-40.
18. Mueller T, Dieplinger B. The Presage ST2 Assay: analytical considerations and clinical applications for a high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2. *Expert Rev Mol Diagn* 2012;13:13-30.
19. Mueller T, Zimmermann M, Dieplinger B, Ankersmit HJ, Haltmayer M. Comparison of plasma concentrations of soluble ST2 measured by three different commercially available assays: the MBL ST2 assay, the Presage ST2 assay, and the R&D ST2 assay. *Clin Chim Acta* 2012;413: 1493-1494.
20. Zilinski JL, Shah RV, Gaggin HK, Gantzer ML, Wang TJ, Januzzi JL Jr. Measurement of multiple biomarkers in advanced stage heart failure patients treated with pulmonary artery catheter guided therapy. *Crit Care* 2012;16:R135.
21. Manzano-Fernandez S, Januzzi JL, Pastor-Perez FJ, Bonaque-Gonzalez JC, Boronat-Garcia M, Pascual-Figal DA, Montalban-Larrea S, Navarro-Penalver M, Andreu-Cayuelas JM, Valdes M. Serial monitoring of soluble interleukin family member ST2 in patients with acutely decompensated heart failure. *Cardiology* 2012;122:158-166.
22. Januzzi JL Jr, van Kimmenade RR. Importance of rigorous evaluation in comparative biomarker studies. *J Am Coll Cardiol* 2013;63: 167-169.
23. Lassus J, Gayat E, Mueller C, Peacock WF, Spinar J, Harjola VP, van Kimmenade R, Pathak A, Mueller T, Disomma S, Metra M, Pascual Figal D, Laribi S, Logeart D, Noura S, Sato N, Potocki M, Parenica J, Collet C, Cohen-Solal A, Januzzi JL Jr, Mebazaa A. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol* 2013;168: 2186-2194