

<p>e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i></p>	<p><b>Medical Sciences</b></p> <p>Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a></p>	
---	--	---

## ST2 clinical role in heart failure

Justas Krištopaitis<sup>1</sup>, Judita Petro<sup>1</sup>, Jolanta Laukaitienė<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

### Abstract.

Heart failure (HF) is a major cause of morbidity and mortality in the Western World. Improvements in patient management are needed because most patients with HF die despite evidence-based treatment. Although many new candidate biomarkers have been evaluated to help fill this gap, suppression of tumorigenesis-2 (ST2) is the most promising one. The purpose of this study is to present a systematic review of the available evidence-based literature concerning ST2 clinical importance and role in HF.

ST2 is a member of the interleukin 1 receptor family and have two forms: a soluble decoy receptor (sST2) and a trans – membrane receptor (ST2L). Interleukin-33 is a functional ligand of ST2, which is involved in reducing fibrosis and hypertrophy in mechanically strained tissue. Recent studies have demonstrated soluble ST2 to be a strong independent predictor of cardiovascular outcomes in both chronic and acute HF. ST2 has also been found to be independent predictor of need for transplantation and adverse outcomes in patients with ST2 elevation myocardial infarction. ST2 can be used to predict left ventricular reverse remodeling in systolic heart failure and after myocardial infarction. ST2 can help to optimize beta-blockers (BB) dose or identify patients who will benefit the most during patient management of chronic HF. Compared to other cardiac biomarkers, ST2 adds information to natriuretic peptides (NPs), and some studies shown it is even superior in terms of risk stratification. Compared to NPs, ST2 levels do not correlate with patient age, gender, body mass index (BMI) or renal function. However, most studies agree that repeated measurement of ST2 are needed to improve its prognostic value in HF.

It is hoped that this review will help clinicians to optimize individual treatment, prognose survivability and adverse outcomes in patients with HF during hospitalization or ambulatory care. Based on current literature, ST2 is ready for clinical use.

**Keywords:** biomarker, heart failure, prognosis, monitoring, ST2, myocardial infarction, remodeling.

## ST2 klinikinė vertė esant širdies nepakankamumui

Justas Krištopaitis<sup>1</sup>, Judita Petro<sup>1</sup>, Jolanta Laukaitienė<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos akademija, medicinos fakultetas

### Santrauka.

Širdies nepakankamumas (ŠN) yra pagrindinė sergamumo ir mirtingumo priežastis vakarų pasaulyje. Būtina tobulinti dabartines gydymo strategijas, nes dauguma ŠN sergančių pacientų miršta nepaisant taikomo moksliniais įrodymais pagrįsto gydymo. Nors šitą spragą bando užpildyti daugybė naujų biologinių žymenų, tačiau daugiausiai žadantis yra ST2. Šio tyrimo tikslas yra pristatyti sistemingą įrodymais pagrįstos mokslinės literatūros apžvalgą apie ST2 klinikinę svarbą ir vaidmenį esant ŠN.

ST2 yra interleukino-1 receptorių šeimos narys ir susidaro iš dviejų izoformų: netirpaus transmembraninio ST2 (ST2L) bei tirpaus, cirkuliuojančio ST2 (sST2). Interleukinas-33 yra ST2 funkcionuojantis ligandas, kuris dalyvauja mažinant fibrozę bei hipertrofiją mechaniškai perkrautame audinyje. Naujausi tyrimai parodė, kad tirpus ST2 tiek lėtinio, tiek ūminio ŠN metu yra stiprus nepriklausomas kardiovaskulinių ligų prognostinis žymuo. Šis žymuo taip pat pasižymi savo verte prognozuojant neigiamas išėitis pacientams po miokardo infarkto su ST pakilimu bei yra nepriklausomas širdies transplantavimo poreikio prognostinis rodiklis. ST2 gali būti naudojamas vertinant grįžtamąją kairiojo skilvelio remodeliaciją esant sistoliniam ŠN ar po miokardo infarkto. ST2 klinikoje gali būti naudojamas optimizuoti beta adrenoblokatorių (BAB) dozę ar nustatyti pacientus, kuriems gydymas BAB bus efektyviausias esant lėtiniam ŠN. Lyginant su kitais širdies biožymenimis, ST2 suteikia papildomos prognostinės informacijos natriuretiniams peptidams (NT-proBNP) bei keletas studijų teigia, kad ST2 yra pranašiausias biologinis žymuo neigiamų išėičių rizikos įvertinimui esant ŠN. ST2 yra išskirtinis tuo, kad jo koncentracijai, skirtingai nei NP, neturi įtakos paciento lytis, amžius, kūno masės indeksas bei inkstų funkcija.

Tikimasi, kad ši klinikinių tyrimų apžvalga padės kliniciams optimizuoti individualizuotą medikamentinį gydymą, prognozuoti išgyvenamumą ir neigiamas baigtis pacientams, sergantiems ŠN gydantis ligoninėje ar ambulatorinėje aplinkoje. Remiantis dabartine literatūra, ST2 yra paruoštas naudoti klinikinėje praktikoje.

**Raktažodžiai:** biologinis žymuo, širdies nepakankamumas, prognozė, stebėjimas, ST2, miokardo infarktas, remodeliacija.

## ST2 klinikinė vertė esant širdies nepakankamumui

### Įvadas

Visame pasaulyje Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis nuo širdies ir kraujagyslių ligų per pastaruosius 15 metų miršta daugiausia žmonių (1). Širdies nepakankamumas (ŠN) - viena pagrindinių mirštamumo ir mirtingumo priežasčių išsivysčiusiose šalyse. (2,3). Lietuvoje 2017m. dėl širdies - kraujagyslių sistemos ligų mirė 56,1 proc. visų mirusiųjų (4). Nepaisant taikomo įrodymais pagrįsto geriausio galimo gydymo, mirtingumas dėl ŠN išlieka aukštas. Norint pagerinti išėitis, reikėtų skirti dar daugiau dėmesio ŠN diagnostikai, pacientų stebėsenai (5). Sergančiųjų kardiovaskulinės sistemos ligomis prognozės vertinimui ir stebėsenai yra naudojami biožymenys. Pasaulinė sveikatos organizacija biologinius žymenis apibrėžia kaip bet kokią medžiagą, struktūrą ar procesą, kurį galima išmatuoti ir kuris daro turi įtakos ar padeda prognozuoti išėitis ar ligos eigą (6). Praktinės Lietuvos Širdies nepakankamumo biožymenų naudojimo rekomendacijos apsiriboja trimis biožymenimis: natriureziniais peptidais (miokardo sienelės įtampos žymuo), didelio jautrumo troponinu (miokardo nekrozės žymuo) ir sST2 (miokardo uždegimo ir fibrozės žymuo) (7). sST2 yra naujasis kardiovaskulinių ligų biožymuo, kuris galėtų turėti svarbų vaidmenį įvertinant ligos sunkumą ir neigiamų išėičių pasireiškimą ŠN sergantiems pacientams (2).

Šiuo metu „auksiniu standartu“ diagnozuojant ūminį širdies nepakankamumą yra laikomi natriureziniai peptidai (NP) BNP (B tipo natriurezinis peptidas) ir NT-proBNP (N-galinis B tipo natriurezinis propeptidas) (5,7-11). Nors BNP ir NT-proBNP tyrimas yra naudingas vertinant gydymo efektyvumą, pacientų prognozę, kartotinus įvykius, naujojo biožymens sST2 (tirpus tumorogenezės slopiklis-2) tyrimas suteikia papildomos informacijos apie sergančiųjų širdies nepakankamumu hospitalizacijos ir mirties riziką. sST2 biologinis žymuo buvo įtrauktas į 2017m. Amerikos kardiologijos koledžo, Amerikos širdies asociacijos ir Amerikos širdies nepakankamumo draugijos širdies nepakankamumo valdymo gaires (2,3,5,7,9) sST2 yra išskirtinis tuo, kad jo koncentracijai, skirtingai nei NP, neturi įtakos paciento lytis, amžius, kūno masės indeksas bei inkstų funkcija (5,7,9). Nors natriureziniai peptidai (NP) yra seniai patvirtinti ŠN diagnostikos ir gydymo gairėse, sST2 tampa naujuoju biožymeniu, kuris išsiskiria savo prognostine verte klinikinėje praktikoje (5,7).

### sST2 kaip biologinis žymuo

ST2 priklauso IL-1 baltymų šeimai. ST2 yra kelių izoformų: netirpus transmembraninis ST2 (ST2 ligandas arba ST2L) ir tirpus, cirkuliuojantis ST2 (sST2), kuris šiuo metu yra plačiausiai naudojamas klinikiniuose tyrimuose (12). 2005 metais buvo atrastas naujas citokinas - interleukinas-33 (IL-33), kuris buvo pripažintas kaip ST2 funkcionuojantis ligandas (13). Esant normaliai širdies funkcijai, IL-33 jungiasi prie ST2L ir sukelia kardioprotekcinį poveikį: mažina miokardo fibrozę, kardiomiocitų hipertrofiją ir apoptozę. Esant širdies pažeidimams, pavyzdžiui, miokardo perkrovai tūriu ir spaudimu, fibrozei ar uždegimui, išsiskiria sST2. Šis veikia kaip receptorių „spąstai“, kuris blokuoja IL-33/ST2L sąveiką ir stabdo IL-33 kardioprotekcinį poveikį (12,14). Todėl esant padidėjusiai ST2 koncentracijai, vyksta kardiomiocitų mirtis, vystosi audinių fibrozė, širdies funkcijos pablogėjimas bei galime tikėtis spartesnio ligos progresavimo (15).

Tirpus ST2 koncentracija yra glaudžiai susijusi su kairiojo skilvelio hipertrofija, fibroze ir skilvelių remodeliacija (3). Vidutinė sST2 koncentracija kraujyje yra 18 μg/l. Padidėjusi daugiau nei 35 μg/l sST2 koncentracija yra nepalankios prognozės rodmuo sergantiems ūminiu ir lėtiniu širdies nepakankamumu (3). Šis baltymas yra sintezuojamas endotelio ląstelėse bei galimai dalyvauja formuojantis aterosklerozinėms plokštelėms, turi įtakos arterinės hipertenzijos (AH) išsivystymui (11). Pagrindinės galimos sST2 koncentracijos padidėjimo priežastys yra uždegiminės, infekcinės ligos, vėžiniai susirgimai, tačiau pagrindinis padidėjimo šaltinis išlieka nežinomas. Vis dėl to reikalingi tolimesni tyrimai, kad būtų geriau supastas tikslus sST2 šaltinis. Pagal dabartinius duomenis sST2 turėtų būti vertinamas kaip kardiovaskulinės sistemos streso hormonas, dalyvaujantis širdies bei kraujagyslių remodeliacijoje (3).

### sST2 kartu su kitais biožymenimis

Širdies-kraujagyslių sistemos ir ST2 biožymenų derinys leidžia tiksliau vertinti sergančiųjų ūminiu širdies nepakankamumu (ŪŠN) išėitis (3). Natriureziniai peptidai yra laikomi auksiniu standartu prognozuojant sergančiųjų ŪŠN išėitis, tačiau, remiantis PRIDE studijos duomenimis, sST2 suteikia papildomos NT-proBNP prognostinės vertės (16). Šio tyrimo metu pacientų, kurių buvo padidėjusios NT-proBNP ir sST2 koncentracijos,

mirštamumas buvo didžiausias 1 metų laikotarpyje, kuris siekė 40 proc. (16). Kitame prospektyviame tyrime buvo tirti 195 pacientai su ŪŠN, kuriems buvo matuojamos sST2 ir BNP koncentracijos 6 mėnesius (17). Šio tyrimo pirminė vertinamoji baigtis buvo visos mirties priežastys bei pakartotinės hospitalizacijos dėl ŠN (17). Nustatyta, kad pacientai, sergantys sIFŠN (ŠN su sumažėjusia kairiojo skilvelio išstūmio frakcija) turėjo 4 kartus didesnę riziką pasiekti pirminę vertinimo baigtį tiriant vieną biožymenį bei 7 kartus tiriant abu biožymenis (17). Kita vertus, kitoje grupėje pacientai su diagnozuotu iIFŠN (ŠN su išlikusia kairiojo skilvelio išstūmio frakcija) turėjo 5 kartus didesnę riziką pasiekti pirminę vertinimo baigtį tiriant abu biožymenis kartu ir jokios asociacijos tiriant kiekvieną biožymenį atskirai (17). Kai sST2 ir BNP koncentracijos buvo matuojamos kartu, tai padidino prognostinę vertę abiejose grupėse, kiek daugiau sIFŠN (17).

Amerikiečių tyrime, kuriame dalyvavo 172 ŠN pacientai, buvo tiriami ST2 ir CRB kaip prognostiniai ŠN žymenys ir buvo lyginami su kitais klasikiniiais biožymenimis kaip NT-proBNP, didelio jautrumo troponinu T derinyje ir atskirai (18). Nustatyta, kad CRB ir ST2 derinys leidžia tiksliau įvertinti pacientų mirties riziką nei tiriant CRB atskirai (18).

Kitame ispanų prospektyviniame tyrime, kuriame dalyvavo 107 pacientai, hospitalizuoti dėl ūminio dekompensuoto širdies nepakankamumo, buvo tiriamos NT-proBNP, didelio jautrumo troponino T (djTnT), bei sST2 koncentracijos siekiant įvertinti mirties riziką (19). sST2 (virš 10 ng/mL, santykinė rizika (SR) 1.09, 95% pasikliautinis intervalas (PI) 1.04–1.13;  $p < 0.001$ ), djTnT (virš 0.1 ng/mL, SR 1.16, 95% PI 1.09–1.24;  $p < 0.001$ ) ir NT-proBNP (virš 100 pg/mL, SR 1.01, 95% PI 1.003–1.01;  $p < 0.001$ ) koncentracijos buvo nepriklausomi padidėjusio mirtingumo rodikliai per vidutinį 739 dienų stebėjimo laikotarpį (19). Pacientai, kurių visi 3 biožymenų koncentracijos buvo žemiau normos ribos, stebėjimo metu mirštamumas buvo 0 %, tuo tarpu pacientų, kuriems padidėjo visi 3 biožymenys, mirštamumas siekė 53 % (19). Kiekvieno padidėjusio biožymens koncentracija (nuo 0 iki 3) yra susijusi su 3 kartus išaugusia mirties rizika (19). Biožymenys atspindintys remodeliaciją (sST2), raumens nekrozę (djTnT) ir miokardo perkrovą tūriu ir spaudimu (NT-proBNP) suteikia papildomos prognostinės informacijos apie pacientus sergančius ŪŠN, tačiau naudojami kartu turi didesnę prognostinę vertę (19).

sST2, priešingai nei natriurezinių peptidų, koncentracijai įtakos nedaro amžius, kūno masės indeksas bei inkstų funkcijos sutrikimai, kas yra vienas iš

didžiausių BNP ir NT-proBNP trūkumų (20). ST2 koncentracija geriau atspindi ŠN sergančio paciento ligos progresavimą, todėl dėl šio privalumo, gydytojams tampa lengviau koreguoti ar paskirti tinkamą gydymą pacientams (21).

### sST2 prognostinė ŠN vertė

Natriureziniai peptidai (NP) yra plačiausiai naudojami biožymenys klinikinėje praktikoje diagnozuojant ŠN ir yra rekomenduojami kaip pirmo pasirinkimo atrenkant pacientus, sergančius ŠN (7,8). Nors NP turi savo vaidmenį ŠN prognozei, tačiau jie turi savo trūkumų, kurie reikalauja naujų prognostinių galimybių. Nors yra daugybė naujų biožymenų pasižyminčių prognostine verte, tirpus tumorogenezės sloplikis (sST2) yra plačiausiai ištirtas ir daugiausiai žadantis biožymuo remiantis dabartinių tyrimų duomenimis (5).

sST2 koncentracija pirmą kartą buvo matuota PRIDE tyrime, kurioje buvo siekiama išsiaiškinti ūmaus dusulio priežastis (16). Į tyrimą buvo įtraukti 593 pacientai, kurie atvyko į skubios pagalbos skyrių dėl ūmaus dusulio (16). sST2 koncentracija buvo itin padidėjusi pacientams, kuriems buvo išsivystęs ŪŠN, palyginus su tais, kuriems nebuvo (0,50 ng/ml prieš 0,15 ng/ml,  $p < 0.001$ ) (16). Kita vertus, NT-proBNP buvo pranašesnis biožymuo diagnozuojant ŠN (11,16)

PRIDE tyrimo metu taip pat buvo nustatytas ryšys tarp sST2 koncentracijos ir mirtingumo (16). Pacientų, mirusių per vienerius metus, sST2 koncentracija buvo reikšmingai didesnė nei išgyvenusiųjų (1,08 prieš 0,18 ng/ml;  $p < 0.001$ ) (5, 7). Pažymėtinas ryšys tarp sST2 koncentracijos ir mirtingumo, didėjant koncentracijai atitinkamai didėjo mirties rizika (16). sST2 koncentracija  $\geq 0.20$  ng/ml buvo susijusi su didesne mirties rizika 1 metų laikotarpiu pacientams, kurie skundėsi ūmiu dusuliu (16). Panašūs duomenys buvo gauti *Mueller ir kt.* tyrime, tirti 137 pacientai, kuriems diagnozuotas ŪŠN (3,22). Rezultatai parodė, kad padidėjusi sST2 koncentracija esant ŪŠN yra stiprus ir nepriklausomas vienerių metų mirtingumo nuo visų priežasčių prognostinis žymuo (3,22). Tai patvirtina ir atlikta metaanalizė, kurios metu lyginti dešimties klinikinių tyrimų duomenys (4 835 pacientai) (23). Tyrimo duomenimis, sST2 koncentracija tiek priėmimo, tiek pacientų išrašymo metu reikšmingai atspindi širdies nepakankamumą sergančiųjų hospitalizacijos bei mirtingumo riziką (5,23). sST2 geriausiai atspindi pakartotinės hospitalizacijos riziką išrašant pacientą (5).

R. V. Shaho ir bendraautorių tyrime buvo naudojami 139 pacientų, dalyvavusių PRIDE tyrime, 2-dimensijų echokardiografijos duomenys (9). Straipsnyje nurodoma, kad sergančiųjų ūminiu širdies nepakankamumu sST2 koncentracija koreliuoja su dešinio skilvelio (DS) sistoliniu spaudimu, kairio skilvelio (KS) išmetimo frakcija, KS galiniu sistoliniu ir diastoliniu dydžiu, NT-proBNP, širdies susitraukimų dažniu bei jungo venų išsiplėtimu (9,24). Šie duomenys įrodo, kad sST2 atspindi širdies remodeliacijos procesus bei turi prognostinę vertę (9). Šioje studijoje buvo nustatyta, kad sST2 koncentracija numato 4 metų mirtingumo prognozę nepriklausomai nuo kitų tradiciškai naudojamų klinikinių, biocheminių bei echokardiografinių rizikos žymenų (9,24).

2012m. J. L. Zilinski ir bendraautorių publikuotame tyrime buvo nagrinėjama kelių biožymenų prognostinė vertė sergant sunkiu ŠN (9,25). Buvo tiriami Intensyviosios terapijos skyriuje gydomi pacientai, kuriems hemodinamika buvo stebima invaziniu būdu, naudojant, plaučių arterijos kateteris (25). Tyrimo duomenimis, sST2 koncentracija yra reikšmingas mirtingumo, poreikio implantuoti KSPP (kairįjį skilvelį pavaduojantį prietaisą) ar ištraukti į laukiančiųjų širdies transplantacijos sąrašą prognostinis žymuo 90 dienų laikotarpiu (25).

Galiausiai, verta paminėti MOCA tyrimo rezultatus. Tyrime dalyvavo 5306 pacientai, kuriems diagnozuotas ŪŠN, buvo vertinta daugelio biožymenų koncentracija (9,26). Tyrimo rezultatai parodė, kad sST2 yra geriausias biožymuo mirties rizikos vertinimui, mirtingumui 30 dienų bei 1 metų laikotarpiu nustatyti (9,26).

Taigi, sST2 yra vienas perspektyviausių naujų biožymenų, turintis reikšmingą prognostinę vertę esant širdies nepakankamumui (5,11). Lietuvos Kardiologų draugija įspėja, jei NP ir (ar) sST2 koncentracijos padidėjusios, didelė būklės blogėjimo ir mirties rizika: peržiūrėti skiriamą gydymą, atidžiai stebėti pacientą (7). Dabartinėse ACC/AHA ( Amerikos kardiologų kolegijos / Amerikos širdies asociacijos) ŠN diagnostikos ir gydymo gairėse nurodoma, jog ST2 koncentracijos vertinimas suteikia papildomos prognostinės informacijos ir atitinka II klasės, B lygio rekomendacijas (27).

### sST2 stebėjimas esant širdies nepakankamumui

Daugelyje iki šiol atliktų tyrimų pagrindinis dėmesys buvo skiriamas ŠN sergančiųjų prognozės vertinimui, atliekant vienkartinius biožymenų matavimus stebėjimo laikotarpiu. Tačiau TRIUMPH tyrimas įrodė, kad širdies nepakankamumo stebėjimui pranašesni kartotiniai sST2 matavimai lyginant su vienkartiniu matavimu, kadangi tiksliau atspindi dinamišką bei progresuojančią ŠN eigą. Remiantis TRIUMPH tyrimu, vienkartinis matavimas negali atspindėti vykstančių uždegiminių, fibrozinų, remodeliacijos procesų (2). Kitas ST2 privalumas, parodantis daugkartinių matavimų svarbą, yra mažas variacijos koeficientas lyginant su kitais biožymenimis esant ŠN (5).

Kitame tyrime, kuriame dalyvavo 150 pacientų sergančiųjų ŪŠN, buvo atlikti 6 sST2 matavimai stacionarizavimo laikotarpiu, pastebėta, kad procentinis sST2 koncentracijos pokytis buvo stiprus mirtingumo 90 dienų laikotarpiu rodiklis (28). Pacientų, kuriems sST2 koncentracijos stacionarizavimo laikotarpiu sumažėjo 15,5 % ar daugiau, mirtingumas siekė 7%, o pacientų, kurių ST2 koncentracija nesumažėjo 15,5%, mirtingumas siekė 33% (28). Taip pat verta paminėti, kad sST2 buvo nepriklausomas rodiklis nuo BNP ir NT-proBNP koncentracijos (28).

*Bayes-Genis ir kt.*, tyrė ambulatorinius pacientus su dekompensootu ŠN ir pastebėjo, kad pacientai, kurių sST2 koncentracija 2 savaitių laikotarpiu nesumažėjo daugiau nei 25%, turėjo didesnę neigiamų išiečių riziką (29).

Olandų atliktoje TRIUMPH klinikinėje kohortinėje studijoje buvo tirta kartotinių sST2 matavimų prognostinė vertė ŪŠN sergantiems pacientams (2). Tirti 496 pacientai, kuriems buvo atlikti kartotiniai sST2 bei NT-proBNP matavimai. Stacionarizavimo laikotarpiu sST2 buvo matuojamas 3 kartus ir 4 kartus ambulatorinio gydymo laikotarpiu (2). Pirminė vertinimo baigtis buvo visos mirties priežastys bei rehospitalizacijos. sST2 koncentracijos buvo padidėjusios pacientams, kurie pasiekė pirminę vertinimo baigtį (U – formos sST2 modelis) ir stabilios pacientams, kurie nepasiekė pirminės vertinimo baigties (J – formos sST2 modelis) (2). Daugiau nei pusė pacientų, kurie pasiekė pirminę vertinimo baigtį, atitiko U – formos sST2 modelį (2). TRIUMPH taip pat įrodė, kad kartotiniai sST2 matavimai suteikia papildomos, nepriklausomos prognostinės vertės vienkartiniais ir kartotiniams NT-proBNP matavimams (2). NT-proBNP ir sST2 atspindi skirtingus ŠN patofiziologinius procesus (2). Kartotiniai sST2 matavimai lyginant su vienkartiniu matavimu padeda

tiksliau identifikuoti pacientus, turinčius didelę neigiamų išiečių riziką (2). *Van Vark ir kt.* tyrime įrodyta, kad pradinis ir ypač kartotiniai sST2 koncentracijos matavimai yra stiprus, nepriklausomas prognostinis mirties nuo visų priežasčių ar rehospitalizacijos dėl ŪŠN vienerių metų laikotarpiu rodmuo (2).

### sST2 ir miokardo infarktas

Ūminis miokardo infarktas (ŪMI) yra dažna ir pavojinga ūminė kardiologinė būklė (30). Didėjant išgyvenamumui po ŪMI, svarbu tobulinti rizikos bei prognozės vertinimo galimybes (31). Naujausių tyrimų duomenimis, sST2 biologinis žymuo yra nepriklausomas nepalankių išiečių po ŪMI prognostinis rodmuo (30-32).

Rusų mokslininkų atliktame tyrime (32), į kurį buvo įtraukti pacientai patyrę ŪMI su ST pakilimu, buvo tirtas sST2 ir NT-proBNP koncentracijų pokytis hospitalizavimo metu. Pacientai buvo skirstomi į palankios ir nepalankios išieties grupes. Serumo sST2 ir NT-proBNP matavimai buvo atlikti 1 ir 12 dieną po ŪMI. 1 dieną po MI sST2 ir NT-proBNP koncentracijos padidėjo 2.4 ir 4.5 karto atitinkamai lyginant su kontroline grupe. Tačiau 12 dieną, NT-proBNP koncentracijų pokytis buvo nereikšmingas, kai sST2 koncentracija ženkliai sumažėjo ( $P=0.001$ ). 1 dieną po MI nepalankios išieties grupėje sST2 koncentracija buvo 2 kartus didesnė nei palankios išieties grupėje ir 3,7 karto didesnė nei kontrolinėje grupėje. Abiejose grupėse sST2 koncentracija sumažėjo 12 dieną, nors NT-proBNP kiekis išliko padidėjęs. Nepalankių išiečių rizika išaugo 1,7 karto pacientams, kurių ST2 koncentracija buvo padidėjusi (specifiškumas 69,4 %, jautrumas 76,9 %) ir tik 1,2 karto esant padidėjusiai NT-proBNP koncentracijai (specifiškumas 65,3 %, jautrumas 69,6 %). Naudojant drauge abu biožymenis komplikacijų prognostinis specifiškumas padidėjo iki 72 %, o jautrumas iki 81%. Tyrimo rezultatai rodo, kad sST2 koncentracija ženkliai padidėja esant ŪMI ir yra jautresnis biožymuo nei NT-proBNP prognozuojant nepalankius įvykius po ŪMI stacionarinio gydymo laikotarpiu.

Minesotoje atliktame tyrime Jenkins ir kiti (31), bandė išsiaiškinti kokia yra ST2 prognostinė vertė išiečiams po ŪMI. 1401 pacientas buvo stebimas 5 metus po ŪMI dėl ŠN ir mirties išsivystymo. Tyrimo metu 388 (27%) pacientai mirė ir 360 (25,7%) tiriamųjų išsivystė ŠN. sST2 padidėjimas buvo nustatytas 51% pacientų. Didesnės sST2 koncentracijos buvo vyresnio amžiaus, moteriškos lyties bei pacientams su gretutinėmis patologijomis, taip pat esant Q bangai elektrokardiogramoje (EKG), priekinės sienelės miokardo

infarktui ir aukštesnei Killip klasei. Pastebėtas ryšys tarp ST2 koncentracijos pokyčių bei mirštamumo, kai po 5 metų, mirštamumas siekė 11,8 % (1 tertile -  $sST2 \leq 37$  ng/mL), 25,5% (2 tertile -  $37 < sST2 \leq 72.3$  ng/mL) 52,0 % (3 tertile -  $sST2 > 72.3$  ng/mL). Mirties rizika išaugo 2,5 karto ir 6 kartus, kai sST2 koncentracijos buvo 2 ir 3 tertileje atitinkamai. Pacientams ŠN išsivystymo rizika padidėjo 2,5 ir 6 kartus, kai sST2 reikšmės buvo 2 ir 3 tertileje atitinkamai. Didesnė sST2 koncentracija koreliuoja su didesne ŠN išsivystymo bei mirties rizika nepriklausomai nuo gretutinių ligų ar kitų biožymenų.

Remiantis tyrimų rezultatais, daugiau nei pusei pacientų po ŪMI nustatytos ženkliai padidėjusios sST2 koncentracijos (31). sST2 koncentracijos padidėjimas po ŪMI yra nepalankios prognozės rodmuo, reikšmingai susijęs su ŠN išsivystymo ir mirties rizika per stebėjimo laikotarpiu. Kartotiniai sST2 matavimai turėtų būti atliekami tikslu įvertinti komplikacijų išsivystymo riziką po patirto ŪMI.

### sST2 reikšmė esant ūmiam širdies nepakankamumui

sST2 trigeruojamas esant miokardo pažaidai ir padidėja ūminio ŠN epizodų (ŪŠN) metu. PRIDE tyrime (angl. Pro-Brain NP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) 593 pacientams, pristatytiems į skubiosios pagalbos skyrių su nediferencijuotu ūminiu dusuliu, tirta sST2 koncentracija. Nustatyta, kad pacientams, kuriems diagnozuotas ŪŠN, turi daug didesnę sST2 koncentraciją, palyginti su tais, kurie neturėjo ŪŠN, nepaisant padidėjusios N-terminalinio pro-B tipo natriurezinių peptidų (NT-proBNP) koncentracijos. Svarbu pažymėti, kad sST2, išmatuotas stacionarizuojant, gana dažnai prognozavo mirtingumo rodiklį per 1 metus pacientams, sergantiems dispnėja ir turintiems ar neturintiems ŪŠN; vidutinė sST2 koncentracija buvo reikšmingai didesnė tarp mirusiųjų nei tarp išgyvenusiųjų per 1 metus (1,08 vs 0,18 ng/ml,  $p < 0,001$ ). Atliekant daugiapakopę analizę,  $sST > 20$  ng/ml reikšmingai predisponavo 5,6 karto didesnę 1 metų mirtingumą tarp dusuliu sergančių pacientų (santykinė rizika [SR] = 5,6,  $p < 0,001$ ) bei 9,3 karto reikšmingai didesnę ŪŠN sergančių pacientų mirštamumą. Tyrejai taip pat nustatė, kad prognozuojama sST2 nauda papildo NT-proBNP; pacientams, kuriems pasireiškė padidėjęs sST2 ( $> 20$  ng/ml) ir NT proBNP ( $> 986$  pg/ml), pasižymėjo ir didžiausiu mirtingumu per 1 metus, neatsižvelgiant į tai, ar ligoniai sirgo ŪŠN, ar ne. Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad tiems, kurie turi mažą sST2 koncentraciją, mirties atvejai per 1 metus pasireiškė retai, nepaisant NT-proBNP koncentracijų. Dauguma PRIDE tyrimo pacientų mirė,

kuriems buvo padidėjęs sST2, ir tai rodo, kad sST2 jautresnis prognozės įrankis, lyginant su NT-proBNP, kai prognozuojama mirtingumo rizika. Atliekant ilgalaikio PRIDE tyrimo analizę, sST2 ir toliau reikšmingai prognozavo galimą mirtį per artimiausius 4 metus, daugianarės regresijos vertinime įtraukus ir klinikinius, biocheminius, echokardiografinius duomenis, įskaitant kairiojo skilvelio išstūmio frakciją (KSIF) ir logNT-proBNP (SR = 2,7; p = 0,003). Naujausioje metaanalizėje, apimančioje 10 tyrimų, kuriuose dalyvavo 4835 pacientai, Aimo ir bendr. taip pat parodė, kad sergant ŪŠN išmatuota sST2 koncentracijs prognozavo širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL) baigtis vidutiniškai per artimiausius 13,5 tyrimo mėn. Tiek stacionarizavimo, tiek išleidžiant iš stacionaro vertintos sST2 koncentracijos reikšmingai prognozavo mirtį dėl ŠKL (stacionarizavimo sST2, SR 2,29, p < 0,001; išrašant iš stacionaro – SR 2,20, p < 0,001) ir mirtingumą dėl visų kitų priežasčių (atitinkamai SR 2,46, p < 0,001 ir SR 2,06, p < 0,001). Išrašant iš stacionaro sST2 taip pat numatė restacionarizavimą dėl ŠN (SR 1,54, p = 0,007). Taigi minėti tyrimai rodo sST2 vertinimo progresyvumą pacientams, kuriems diagnozuotas ŪŠN.

sST2 taip pat gali didinti rizikos prognozavimą su kitais ŪŠN biožymenimis. GREAT (angl. *Global Research on Acute Conditions Team*) tyrime vertintas plazmos biožymenų (sST2, vidutinis srities proadrenomedulinas [MR-proADM], NT-proBNP ir C reaktyvusis baltymas [CRB]) ir klinikinių duomenų išvados 5306 pacientams, kuriems diagnozuotas ŪŠN. Buvo sukurtas klinikinis prognozavimo modelis, kuris rėmėsi pacientų klinikiniais duomenimis (amžiumi, lytimi, kraujospūdžiu, apskaičiuotu glomerulų filtracijos greičiu <60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, natrio ir hemogl obino koncentracija bei širdies susitraukimų dažniu) ir buvo įvertintas individualus plazmos biožymuo, skirtas tobulinti prognozės modeliui. Buvo ištirti visi biožymenys, išskyrus širdies troponinus. Tai pagerino 30 dienų ir 1 metų mirtingumo modelio prognozavimo galimybes. Tarp visų biožymenų sST2 pasirodė kaip geriausias prognozuojant 30 dienų ir 1 metų mirtingumą.

Kitoje PRIDE tyrimo analizėje buvo analizuojami širdies struktūriniai ir funkciniai pacientų, besiskundžiančių dusuliu, ypatumai sąsajoje su sST2 žymens vertėmis. Šiame echokardiografiniame tyrime autoriai atskleidė keletą sąsajų tarp sST2 ir sunkesnės dekompensuotos būklės echokardiografinių ypatybių bei nepageidaujamo širdies remodeliavimosi. sST2 buvo reikšmingai susijęs su didesniu dešiniojo skilvelio sistoliniu spaudimu ir reikšmingai didesne regurgitacija per triburį vožtuvą. sST2 taip pat reikšmingai koreliavo su didesniu kairiojo skilvelio diastoliniu tūriu ir reikšmingai

atvirkščiai su KSIF ir dešiniojo skilvelio frakciniu ploto pasikeitimu. sST2 taip pat reikšmingai buvo susijęs su DS hipokineze.

Taigi ŪŠN metu sST2 vertinimas apima daugelį aspektų, įskaitant diagnozę, trumpalaikę ir ilgalaikę prognozę bei nepageidaujamą KS remodeliavimąsi.

### **sST2 pokyčio vertinimas ligoninėje esant ūšiam širdies nepakankamumui**

Tyrėjai pabrėžia, kad sST2 yra kintamas biožymuo, kuris gali kisti arba išlikti padidėjęs gydymosi ligoninėje metu ir vėliau. Taip pat buvo vertinami sST2 matavimai ŪŠN metu gydantis ligoninėje, siekiant nustatyti jų galimą klinikinę reikšmę. Tirdami pacientus, stacionarizuotus dėl ŪŠN, Boisot ir bendr. nustatė sST2 procentinio lygio, vertinant stacionarizavimo ir išleidimo iš stacionaro žymens koncentracijas, pokytį prognozuojant 90 dienų mirtingumo koeficientą. Pacientai, kurių sST2 lygiai sumažėjo 15,5 proc. ar daugiau, turėjo 7 proc. 90 dienų mirštamumo riziką, tuo tarpu pacientai, kurių sST2 lygiai nesumažėjo bent 15,5 proc., turėjo 33 proc. 90 dienų mirštamumo riziką. Panašiam tyrime, kuriame dalyvavo 72 ŪŠN sergantys pacientai, Manzano-Fernandez ir bendr. taip pat nustatė didžiausią mirštamumo koeficientą (50 proc. per 2 metų laikotarpį) tarp pacientų, kuriems buvo padidėjęs sST2 (>76 ng/ml) ir kuriems jis išliko padidėjęs stacionarizavimo metu (>46 ng/ml ligoninėje 4 dieną). Be to, C indekso ir perklasifikavimo analizės parodė, kad nuoseklūs sST2 matavimai reikšmingai pagerino mirtingumo prognozes, lyginant su modeliais, kurie pagrįsti kitais klinikiniais rizikos veiksniais. Breidhardt ir bendr., vertinę ŪŠN sergantiems pacientams sST2 koncentracijas stacionarizuojant ir per 48 val., taip pat pastebėjo panašius rezultatus. Buvo užfiksuota, kad pacientams, kurie mirė per 1 metus, pasireiškė mažesnis sST2 koncentracijos sumažėjimo lygis stacionarizavimo metu, palyginti su išgyvenusiais asmenimis (vidutiniškai 25 proc. tarp mirusiųjų ir 42 proc. – tarp išgyvenusių asmenų, p < 0,01). Daugkartinė Cox regresijos analizė rodo, kad sST2 pokytis stacionarizuojant nepriklausomai reikšmingai prognozavo mirtingumo rodiklį per artimiausiu vienerius metus (pakoreguota SR 1,07 kiekvienam 10 proc. padidėjimui, p = 0,02). Taigi, atrodo, kad sST2 sumažėjimas gydantis nuo ŪŠN taip pat turi svarbią prognozinę reikšmę. Galiausiai neseniai atliktame kitame tyrime 496 sergantiems ŪŠN pacientams buvo atliekami daugkartiniai sST2 matavimai po vienerių metų išrašymo iš ligoninės. Tyrėjai taip pat nustatė reikšmingas sąsajas tarp pradinės sST2 koncentracijos ir mirtingumo bei stacionarizavimo dėl kartotinio ŠN paūmėjimo. Taip

pat autoriai atskleidė, kad ambulatoriškai vertinamo sST2 verčių didėjimas reikšmingai koreliuoja su bendru mirtingumu ir naujo ŠN paūmėjimo atvejais. Taigi ambulatorinė sST2 stebėseną netgi po stacionarizavimo dėl ŪŠN gali turėti svarbią padėtį ligos eigos neigiamų išiečių prognozavime.

### sST2 vertė esant LŠN

sST2 gali būti naudingas sergantiesiems lėtiniai širdies nepakankamumu (LŠN), numatant prognozę bei parenkant tinkamiausią gydymo taktiką. LŠN sergantiems pacientams sST2 plazmos koncentracija yra padidėjusi lyginant su sveikąja populiacija (33). Naujausiose Amerikos kardiologų draugijos/ Amerikos širdies asociacijos ŠN diagnostikos ir gydymo gairėse sST2 rizikos įvertinimui esant LŠN yra siūloma kaip IIB klasės, B lygio rekomendacija (33).

Atliktos analizės, kurioje įtraukti daugiau nei 1100 LŠN sergančiųjų, duomenimis, sST2 koncentracija koreliavo su sergančiųjų LŠN prognoze (34). Didžiausią sST2 koncentraciją turinčių pacientų santykinė rizika (SR) siekė 3,2 ( $P < 0.0001$ ) (34). Riba tarp didelės ir mažos rizikos LŠN sergančių ambulatorinių pacientų yra 35 pg/mL (35). Tačiau Val-HeFT tyrimo rezultatai parodo, kad daugumos pacientų sST2 koncentracija yra optimalioje ribose esant sIFŠN (35). Nepaisant to, sST2 padidėjimas susietas su sunkesne ŠN eiga bei didesne neigiamų išiečių rizika (35). Tačiau pradinė sST2 koncentracija nepadėjo diferencijuoti blogos ir geros prognozės pacientų, kitą vertus, padidino prognostinį jautrumą numatant išiečių 1 metų laikotarpiu (36). Be to, sST2 didėjimas nuo pradinio lygio 12 mėnesių laikotarpyje buvo susietas su didesne kartotinių nepalankių įvykių rizika, tai rodo, kad kartotiniai sST2 matavimai gali būti naudingi pacientų stebėjimui (36). Kitame tyrime, Gaggin ir jo kolegų tyrė sST2 koncentraciją pacientams su sIFŠN (37). Pacientai, kurių sST2 viršijo 35 ng/mL, nepalankių įvykių rizika siekė 3,64 ( $P < 0.0001$ ) (37). Šios analizės duomenimis, sST2 buvo pranašesnis prognozuojant kardiovaskulines išiečių nei NT-proBNP, dj TnT bei GDF-15 (augimo diferenciacijos faktorius-15), tačiau didžiausias prognostinis jautrumas buvo pasiektas vertinant biožymenis kartu (37). Taip pat kaip Val-HeFT tyrimo metu, kartotiniai matavimai turėjo didesnę prognostinę vertę nei vienkartinis sST2 matavimas (37). sST2 kartotiniai matavimai suteikia papildomos ir nepriklausomos prognostinės informacijos, kuri lieka neatskleista natriurezinių peptidų.

sST2 gali būti naudojamas ne tik sergančiųjų LŠN prognozei vertinti, bet ir parenkant gydymą. Gaggin ir kitų atliktame tyrime, tirtas ryšys tarp sST2 ir beta-

blokatorių (BB) gydant LŠN (38). Tyrime buvo pastebėta, kad visiems pacientams, kuriuos gydė BB, sST2 koncentracija sumažėjo (38). BB efektyvumas buvo didžiausias sST2 koncentracijai viršijus 35 ng/ml. sST2 vertinimas padėtų identifikuoti pacientus, sergančius LŠN, kuriems ypač efektyvios didesnės BB dozės.

Remiantis Aimo ir jo kolegų metaanalizės duomenimis, sST2 yra tiek kardiovaskulinės mirties, tiek mirties nuo visų priežasčių prognozės žymuo (33). Jų gauti duomenys atspindi dabartines sergančiųjų LŠN rizikos vertinimo tiriant sST2 gaires. Vis dėl to reikalingi tolimesni tyrimai, norint pritaikyti sST2 LŠN gydymo efektyvumui vertinti.

### sST2 ir grįžtamoji KS remodeliacija

Širdies – kraujagyslių sistemos (ŠKS) remodeliacija – tai širdies skilvelių dydžio, formos bei funkcijos pokytis, sukeltas miokardo pažeidimo ar padidėjus miokardo sienelės įtampai (35). Miokardo geometrijos persitvarkymas yra vienas svarbiausių faktorių nulemiančių ŠN vystymąsi ir progresavimą (35). sST2 koncentracija yra glaudžiai susijusi su širdies remodeliacija ir fibroze.

Naujasis biologinis žymuo sST2 padeda prognozuoti grįžtamąją KS remodeliaciją (37). Bostone atliktame tyrime sumažėjęs kairiojo skilvelio galinio diastolinio dydžio indeksas (KS GdDi) buvo susietas su sST2 koncentracijos mažėjimu (galimybių santykis: 1.22; 95% PI: 1.04 – 1.43;  $p = 0.01$ ) (37). Šioje studijoje GDF-15 ir djTnT biožymenis neturėjo reikšmingo ryšio su KS grįžtamąja remodeliacija (37). Škotų mokslininkai pastebėjo, kad pacientams, kuriems stebima KS remodeliacija po ŪMI, aukšta sST2 koncentracija buvo susijusi su stipresniu mineralokortikoidų receptorių blokatorių poveikiu širdies remodeliacijai (39).

Neseniai atliktame tyrime, Lupon J ir kiti (40) pasiūlė naują vertinimo skalę prognozuojant grįžtamąją KS remodeliaciją esant sIFŠN. Širdies grįžtamoji remodeliacija buvo aiškiai apibrėžta kaip KS išmetimo frakcijos padidėjimas daugiau nei 15% arba KS dydžio sumažėjimas daugiau nei 10%. sST2-R2 vertinimo skalė susideda iš biožymenis sST2 ir 5 klinikinių požymių: ne išeminės kilmės ŠN etiologija, kairės širdies pluošto kojytės blokada, ŠN trukmė, pradinė kairiojo skilvelio išstūmio frakcija bei gydymas beta blokatoriais. Šis sST2-R2 balas įrodė, kad sST2 kartu su kitais klinikiniais požymiais leidžia tiksliau įvertinti grįžtamąją KS remodeliaciją. Tyrimo išvadose, sST2 buvo vienintelis nepriklausomas KS grįžtamosios remodeliacijos biožymuo. Kiti tirti biožymenis: NT-proBNP, djTnT bei galektinas 3 neturėjo pridėtinės prognostinės vertės vertinant grįžtamąją KS



remodeliaciją. Galiausiai, EPHEsus tyrimas parodė, kad pacientams su mažu ST2 KS skilvelio remodeliacija buvo mažiau išreikšta (39).

### Išvada

sST2 yra naujas bio-žymuo, pasižymintis didele prognozinė verte tiek ūminiu, tiek lėtiniu ŠN sergantiems pacientams. Gausių klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad sST2 nustato rizikos grupei priklausančius pacientus ir gali optimizuoti individualizuotą medikamentinį gydymą, prognozuoti išgyvenamumą ir baigtis pacientams, sergantiems tiek ūminiu, tiek lėtiniu ŠN ir gydantis ligoninėje ar ambulatorinėje aplinkoje. Žymuo yra visiškai parengtas klinikiniam naudojimui.

### Literatūros sąrašas

- (1) World Health Organization (. The top 10 causes of death. 2018; Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed 10/15, 2019.
- (2) van Vark LC, Lesman-Leege I, Baart SJ, Postmus D, Pinto YM, Orsel JG, et al. Prognostic Value of Serial ST2 Measurements in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2017 Nov 7;70(19):2378-2388.
- (3) McCarthy CP, Januzzi JL, Jr. Soluble ST2 in Heart Failure. *Heart Fail Clin* 2018 Jan;14(1):41-48.
- (4) Higienos instituto sveikatos informacijos centras. Mirties priežastys 2018 (Causes of death 2018). ; 2019.
- (5) Bayes-Genis A, Nunez J, Lupon J. Soluble ST2 for Prognosis and Monitoring in Heart Failure: The New Gold Standard? *J Am Coll Cardiol* 2017 Nov 7;70(19):2389-2392.
- (6) Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001 Mar;69(3):89-95.
- (7) Čelutkienė J, Laukaitienė J, Kalibatas V, Žaliaduonytė-Pekšienė D, Kubilius R, Vitkus D, et al. Širdies nepakankamumo biožymenų naudojimo gairės . 2019.
- (8) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, 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 Aug;18(8):891-975.

- (9) Villacorta H, Maisel AS. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol* 2016 Feb;106(2):145-152.
- (10) Mebazaa A, Di Somma S, Maisel AS, Bayes-Genis A. ST2 and multimarker testing in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2015 Apr 2;115(7 Suppl):38B-43B.
- (11) Mallick A, Januzzi JL, Jr. Biomarkers in acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015 Jun;68(6):514-525.
- (12) Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov* 2008 Oct;7(10):827-840.
- (13) Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005 Nov;23(5):479-490.
- (14) Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2015 Apr 2;115(7 Suppl):3B-7B.
- (15) Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017 May 30;135(22):E1054-E1091.
- (16) 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50(7):607-613.
- (17) Frioies F, Lourenco P, Laszczynska O, Almeida PB, Guimaraes JT, Januzzi JL, et al. Prognostic value of sST2 added to BNP in acute heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2015 Jun;104(6):491-499.
- (18) Dupuy AM, Curinier C, Kuster N, Huet F, Leclercq F, Davy JM, et al. Multi-Marker Strategy in Heart Failure:

Combination of ST2 and CRP Predicts Poor Outcome. *PLoS One* 2016 Jun 16;11(6):e0157159.

(19) Pascual-Figal DA, Manzano-Fernandez S, Boronat M, Casas T, Garrido IP, Bonaque JC, et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011 Jul;13(7):718-725.

(20) Dieplinger B, Januzzi JL, Steinmair M, Gabriel C, Poelz W, Haltmayer M, et al. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma — The Presage™ ST2 assay. *Clinica Chimica Acta* 2009;409(1):33-40.

(21) Dattagupta A, Immaneni S. ST2: Current status. *Indian Heart J* 2018 Jul;70 Suppl 1:S96-S101.

(22) 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 Apr;54(4):752-756.

(23) Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, Bayes-Genis A, Pascual Figal DA, de Boer RA, et al. Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2017 Apr;5(4):287-296.

(24) Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, van Kimmenade RR, 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 Jul;2(4):311-319.

(25) Zilinski JL, Shah RV, Gaggin HK, Gantzer ML, Wang TJ, Januzzi JL. Measurement of multiple biomarkers in advanced stage heart failure patients treated with pulmonary artery catheter guided therapy. *Crit Care* 2012 Jul 25;16(4):R135.

(26) Lassus J, Gayat E, Mueller C, Peacock WF, Spinar J, Harjola VP, et al. 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 Oct 3;168(3):2186-2194.

(27) Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 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(16):e147-e239.

(28) 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. *Journal of Cardiac Failure* 2008;14(9):732-738.

(29) Bayes-Genis A, Pascual-Figal D, Januzzi JL, Maisel A, Casas T, Valdés M, et al. Soluble ST2 Monitoring Provides Additional Risk Stratification for Outpatients With Decompensated Heart Failure. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2010;63(10):1171-1178.

(30) Zhang K, Zhang XC, Mi YH, Liu J. Predicting value of serum soluble ST2 and interleukin-33 for risk stratification and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)* 2013;126(19):3628-3631.

(31) Jenkins, William S., MB, BCh, Roger, Véronique L., MD, MPH, Jaffe AS, MD, Weston SA, MS, AbouEzzeddine, Omar F., MDCM, MS, Jiang R, BS, et al. Prognostic Value of Soluble ST2 After Myocardial Infarction: A Community Perspective. *American Journal of Medicine, The* 2017;130(9):1112.e9-1112.e15.

(32) Barbarash O, Gruzdeva O, Uchasova E, Dyleva Y, Belik E, Akbasheva O, et al. Prognostic Value of Soluble ST2 During Hospitalization for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Annals of Laboratory Medicine* 2016 Jul 1;36(4):313-319.

(33) Aimo A, Vergaro G, Passino C, Ripoli A, Ky B, Miller WL, et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *JACC. Heart failure* 2017 Apr;5(4):280-286.

(34) Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2011 Mar;4(2):180-187.

(35) Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017 May 30;135(22):E1054-E1091.

(36) Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Snider J, Cohn JN. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 2014 May;7(3):418-426.

(37) Gaggin, Hanna K., MD, MPH, Szymonifka J, MA, Bhardwaj A, MD, Belcher A, BA, De Berardinis B, MD, Motiwala S, MD, et al. Head-to-Head Comparison of Serial Soluble ST2, Growth Differentiation Factor-15, and Highly-Sensitive Troponin T Measurements in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure* 2014;2(1):65-72.

(38) Gaggin HK, Motiwala S, Bhardwaj A, Parks KA, Januzzi JL, Jr. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and beta-blocker therapy in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2013 Nov;6(6):1206-1213.

(39) Weir RAP, Miller AM, Murphy GEJ, Clements S, Steedman T, Connell JMC, et al. Serum Soluble ST2: A Potential Novel Mediator in Left Ventricular and Infarct Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55(3):243-250.

(40) Lupón J, Gaggin HK, de Antonio M, Domingo M, Galán A, Zamora E, et al. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score. *International Journal of Cardiology* 2015;184:337-343.