

Magdalena Dudek

STĘŻENIE BIAŁKA sST2
U PACJENTÓW
Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Ewa Straburzyńska-Migaj

I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2020

Moim bliskim

Składam serdeczne podziękowania

*Pani Profesor dr hab. med. Ewie Straburzyńskiej-Migaj
za nieocenione wsparcie naukowe, motywację oraz pomoc
przy realizacji niniejszej pracy.*

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYWANYCH W PRACY	6
1 WSTĘP	9
1.1 DEFINICJA NIEWYDOLNOŚCI SERCA	9
1.2 EPIDEMIOLOGIA NIEWYDOLNOŚCI SERCA	9
1.3 ROLA ORAZ ZNACZENIE ROKOWNICZE TESTU SPIROERGOMETRYCZNEGO W OCENIE WYDOLNOŚCI FIZYCZNEJ	10
1.3.1 <i>Wydolność fizyczna i jej znaczenie w ocenie rokowania</i>	10
1.3.2 <i>Ocena kliniczna pacjentów z niewydolnością serca – znaczenie testu spiroergometrycznego</i>	11
1.3.3 <i>Ocena wydolności fizycznej na podstawie wybranych parametrów testu spiroergometrycznego</i>	12
1.4 ROLA PROCESÓW ZAPALNYCH ORAZ WŁÓKNIEŃ W NIEWYDOLNOŚCI SERCA	17
1.4.1 <i>Wykładniki stanu zapalnego</i>	18
1.4.2 <i>Procesy zapalne w niewydolności serca</i>	18
1.4.3 <i>Zapalenie w chorobach przewlekłych</i>	20
1.5 ROLA BIAŁKA ST2 W USTROJU CZŁOWIEKA ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM JEJ ZNACZENIA W KARDIOLOGII	21
1.5.1 <i>Funkcja białka ST2 w ustroju człowieka</i>	21
1.5.2 <i>Znaczenie białka sST2 w kardiologii</i>	23
2 CEL PRACY	26
3 MATERIAŁ I METODYKA	27
3.1 MATERIAŁ	27
3.2 METODYKA	27
3.2.1 <i>Badanie podmiotowe i przedmiotowe</i>	28
3.2.2 <i>Badania laboratoryjne</i>	28
3.2.3 <i>Badanie elektrokardiograficzne (EKG)</i>	29
3.2.4 <i>Badanie echokardiograficzne</i>	29
3.2.5 <i>Badanie spiroergometryczne</i>	30
3.2.6 <i>Oznaczanie białka sST2</i>	31
3.2.7 <i>Obserwacja odległa</i>	31
3.2.8 <i>Obliczenia statystyczne</i>	32
4 WYNIKI	32
4.1 CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA BADANYCH GRUP	33
4.1.1 <i>Dane demograficzne i dane kliniczne</i>	33
4.1.2 <i>Analiza porównawcza wybranych parametrów laboratoryjnych w poszczególnych podgrupach</i>	36
4.1.3 <i>Analiza porównawcza wybranych parametrów echokardiograficznych w poszczególnych podgrupach</i>	38
4.1.4 <i>Analiza porównawcza wybranych parametrów badania spiroergometrycznego w poszczególnych podgrupach</i>	39
4.2 OCENA STĘŻENIA SST2	40
4.3 CHARAKTERYSTYKA BADANYCH GRUP W ZALEŻNOŚCI OD ZBADANEGO STĘŻENIA BIAŁKA SST2 43	
4.3.1 <i>Dane demograficzne i kliniczne analizowanych grup w zależności od stężenia sST2</i>	43
4.3.2 <i>Wybrane parametry laboratoryjne analizowanych grup w zależności od stężenia sST2</i>	45
4.3.3 <i>Wybrane parametry echokardiograficzne w zależności od stężenia białka sST2</i>	47
4.3.4 <i>Wybrane parametry badania spiroergometrycznego w zależności od stężenia białka sST2</i> 47	
4.4 ANALIZA CZASU DO WYSTĄPIENIA PUNKTU KOŃCOWEGO	49
4.5 ANALIZA KORELACJI	52

4.6	ANALIZA WIELOCZYNNIKOWA	58
5	DYSKUSJA	59
6	WNIOSKI.....	72
7	STRESZCZENIE	73
8	PIŚMIENNICTWO.....	73
9	ZAŁĄCZNIKI.....	91
9.1	ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ PRZY UMP	91

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYWANYCH W PRACY

Ao	aorta
ACE-I	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors)
AF	migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation)
AHA	Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. American Heart Association)
AHF	ostra niewydolność serca (ang. acute heart failure)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ARB	bloker receptora angiotensyny II (ang. angiotensin II receptor blockers)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
BNP	peptyd natriuretyczny typu B (ang. B-type natriuretic peptide)
BP	ciśnienie tętnicze krwi (ang. blood pressure)
CAD	choroba niedokrwienna serca (ang. coronary artery disease)
CHF	przewlekła niewydolność serca (ang. chronic heart failure)
CPET	test spiroergometryczny (ang. cardiopulmonary exercise testing)
CRP	białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein)
CRT-D	stymulator resynchronizujący z funkcją kardiowertera-defibrylatora (ang. cardiac resynchronization therapy defibrillator)
DAMP	wzorce molekularne związane z uszkodzeniem (ang. damage-associated molecular patterns)
DBP	rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. diastolic blood pressure)
DCM	kardiomiopatia rozstrzeniowa (ang. dilated cardiomyopathy)
EKG	elektrokardiogram
EOV	wentylacja oscylacyjna (ang. exercise oscillatory ventilation)
ExT	test wysiłkowy (ang. exercise testing)
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second)
FEV1/FVC	wskaźnik Tiffenau (ang. forced expiratory volume in 1 second % of forced vital capacity)
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity)
GGTP	gamma-glutamylotranspeptydaza

HA	nadciśnienie tętnicze (ang. arterial hypertension)
HCM	kardiomiopatia przerostowa (ang. hypertrophic cardiomyopathy)
HF	niewydolność serca (ang. heart failure)
HFpEF	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with preserved ejection fraction)
HFrEF	niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with reduced ejection fraction)
HGB	hemoglobina (ang. hemoglobin)
HR	czynność serca (ang. heart rate)
HTx	przeszczepienie serca (ang. heart transplantation)
ICD	wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ang. implantable cardioverter-defibrillator)
IL-1	interleukina 1 (ang. interleukin 1)
IL-6	interleukina 6 (ang. interleukin 6)
IL-17	interleukina 17 (ang. interleukin 17)
IL-33	interleukina 33 (ang. interleukin 33)
IVS	przegroda międzykomorowa (ang. intraventricular septum)
LAD	wymiar lewego przedsionka (ang. left atrium diameter)
LVEDD	wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (ang. left ventricular enddiastolic diameter)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction)
LVH	przerost lewej komory (ang. left ventricular hypertrophy)
LVPW	tylna ściana lewej komory (ang. left ventricular posterior wall)
MAPK	kinazy aktywowane mitogenami (ang. mitogen-activated protein kinases)
MI	zawał serca (ang. myocardial infarction)
MR	niedomykalność zastawki mitralnej (ang. mitral regurgitation)
MRA	antagonista receptora mineralokortykoidowego (ang. mineralcorticoid receptor blocker)
NF-κB	jądrowy czynnik transkrypcyjny NF kappa B (ang. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)
NT-proBNP	N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (ang. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide)
NYHA	klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa

	Kardiologicznego (ang. New York Heart Association)
PAMP	wzorce molekularne związane z patogenem (ang. pathogen-associated molecular patterns)
peak VO ₂	szczytowe zużycie tlenu (ang. peak oxygen uptake)
PETCO ₂	ciśnienie końcowowydechowe dwutlenku węgla (ang. partial pressure of end-tidal carbon dioxide)
PLT	płytki krwi (ang. platelets)
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. chronic obstructive pulmonary disease, COPD)
RBC	krwinki czerwone, erytrocyty (ang. red blood cells)
RDW	rozpiętość rozkładu objętości erytrocytów (ang. red cell distribution width)
RER	współczynnik wymiany oddechowej (ang. respiratory exchange ratio)
RVD	wymiar prawej komory (ang. right ventricular diameter)
RVSP	ciśnienie skurczowe w prawej komorze (ang. right ventricular systolic pressure)
SBP	skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. systolic blood pressure)
SR	rytm zatokowy (ang. sinus rhythm)
sST2	rozpuszczalna forma białka suppression of tumorigenicity 2
ST2	ang. suppression of tumorigenicity 2
TNF- α	czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor)
TR	niedomykalność zastawki trójdzielnej (ang. tricuspid regurgitation)
VCO ₂	produkcja dwutlenku węgla (ang. carbon dioxide output)
VE	wentylacja minutowa (ang. minute ventilation)
VE/VCO ₂ slope	wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej
WBC	kwinki białe, leukocyty (ang. white blood cells)

1 WSTĘP

1.1 Definicja niewydolności serca

Niewydolność serca (ang. heart failure, HF) jest to zespół kliniczny charakteryzujący się występowaniem typowych objawów takich jak duszność, zmęczenie czy obrzęki. Objawy te są spowodowane występowaniem nieprawidłowości strukturalnej serca lub jego niewłaściwą czynnością. W niewydolności serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej serca, a także do podwyższenia ciśnienia wewnątrzsercowego w spoczynku lub podczas stresu [1].

Identyfikacja podstawowej przyczyny HF jest istotna przede wszystkim ze względów terapeutycznych. U podłoża rozwoju niewydolności serca leży m. in. niedokrwienie lub martwica mięśnia sercowego powodująca zaburzenia czynności komór w przebiegu choroby wieńcowej. Również tachyarytmie, wady zastawkowe serca, choroby infekcyjne oraz czynniki toksyczne takie jak alkohol czy narkotyki mogą przyczynić się do rozwoju HF. Należy podkreślić, że nadciśnienie tętnicze i choroba niedokrwienna serca (ang. coronary artery disease, CAD) należą do najczęstszych przyczyn HF [2,3]. W polskiej populacji pacjentów z przewlekłą HF objętych badaniem ZOPAN, którzy zgłosili się na wizytę ambulatoryjną, etiologia niedokrwienna, nadciśnieniowa lub skojarzona CAD z nadciśnieniem tętniczym była przyczyną aż 88% przypadków HF [4].

1.2 Epidemiologia niewydolności serca

Przewlekła niewydolność serca (ang. chronic heart failure, CHF) stanowi poważny problem medyczny i społeczny w krajach uprzemysłowionych, jest to główna przyczyna zachorowalności i umieralności na całym świecie, a także ważna przyczyna hospitalizacji. HF jest jednym z głównych globalnych problemów zdrowotnych. Szacuje się, że w krajach rozwiniętych niewydolność serca dotyka nawet 2% dorosłej populacji [5]. Sugeruje się ciągły wzrost częstości występowania niewydolności serca, natomiast aktualnie występowanie szacuje się na około 26 milionów chorych [6]. W Stanach Zjednoczonych, w latach 2002–2014, około 6,2 miliona dorosłych miało rozpoznaną niewydolność serca [7], co więcej każdego roku ponad 550 000 osób w tym kraju ma nowo zdiagnozowaną niewydolność serca [8]. W Polsce na HF cierpi ok. 1 200 000 osób i przewiduje się dalszy wzrost tej liczby [9]. Należy zauważyć, że CHF znacząco obniża jakość życia, jest ważną przyczyną hospitalizacji, a 5-letni wskaźnik umieralności jest wyższy niż w przypadku wielu częstych nowotworów złośliwych [10-12].

W Polsce HF jest trzecią wśród kobiet i szóstą, wśród mężczyzn, najważniejszą przyczyną utraconych lat życia [13]. W porównaniu z populacją europejską, u polskich pacjentów HF rozwija się w młodszy wiek, pacjenci są również częściej hospitalizowani [14].

Postęp w rozumieniu patofizjologii niewydolności serca, ciągłe udoskonalanie leczenia farmakologicznego oraz zabiegowego schorzeń układu sercowo-naczyniowego, w tym ostrych zespołów wieńcowych, ma wpływ na zwiększającą się liczbę pacjentów z HF [15-17]. Lepszy dostęp do badań oraz rozwój opieki zdrowotnej również mógł przyczynić się do zwiększenia odsetka osób z niewydolnością serca, zwłaszcza tych w podeszłym wieku. Rosnącą populację chorych z rozpoznaniem HF można również przypisać wdrożeniu skutecznych terapii, które przedłużają życie pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) [18]. Dodatkowo mniejsza część pacjentów z HFrEF umiera nagle, a to prowadzi do wydłużenia życia tych chorych. Z czasem pacjenci z CHF przechodzą w kolejne zaawansowane stadia choroby, stają się kandydatami do zaawansowanych terapii niewydolności serca, przez co wymagają częstszych oraz bardziej kosztownych hospitalizacji. Należy zauważyć, że opieka nad pacjentami z HF wiąże się także z wysokim zużyciem zasobów oraz znacznymi kosztami opieki zdrowotnej [6,19,20].

Pomimo znacznych postępów w zrozumieniu mechanizmów rozwoju HF, wdrożenia profilaktyki oraz wprowadzenia nowych metod terapeutycznych, w tym zabiegowych, rokowanie w tej grupie chorych nadal jest poważne. Cały czas poszukuje się nowych parametrów i markerów, które pomogą lepiej oceniać chorych z niewydolnością serca, co mogłoby się przełożyć na lepszą opiekę oraz poprawę rokowania.

1.3 Rola oraz znaczenie rokownicze testu spiroergometrycznego w ocenie wydolności fizycznej

1.3.1 Wydolność fizyczna i jej znaczenie w ocenie rokowania

Istnieje wiele definicji wydolności fizycznej (wydolności wysiłkowej, tolerancji wysiłku) jednak wszystkie one odnoszą się do odpowiedzi organizmu na wykonywany przez niego wysiłek. Według Konturka [21] wydolność fizyczną organizmu należy rozumieć poprzez zdolność organizmu do wykonania wysiłku fizycznego, tolerancję zaburzeń homeostazy środowiska wewnętrznego oraz szybkie ich wyrównanie po zaprzestaniu wysiłku. Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. American Heart Association, AHA)

definiuje wydolność czynnościową jako zdolność do wykonywania wysiłku tlenowego, który określony jest maksymalnym pochłanianiem tlenu [22].

Dowody z długoterminowych badań epidemiologicznych potwierdzają, że stan sprawności fizycznej osoby jest odwrotnie proporcjonalny i silnie powiązany z umieralnością w populacji ogólnej, jak i z przyczyn sercowo-naczyniowych [23-25]. Ponadto korzyści zdrowotne wynikające z dobrej wydolności fizycznej są już widoczne przy stosunkowo niskim poziomie sprawności i rosną wraz ze wzrostem aktywności fizycznej lub kondycji, w sposób zależny od dawki [23,26].

Badając podgrupę starszych uczestników badania Framingham zauważono, że niższa aktywność fizyczna, wiąże się z większą częstością występowania HF [27]. Co więcej, zaobserwowano, że sprawność w średnim wieku jest niezależnym i modyfikowalnym czynnikiem ryzyka hospitalizacji z powodu HF w późniejszym wieku [28]. W badaniu Pandey i wsp. [28] wykazano, że osoby, które podniosły poziom swojej sprawności, rzadziej były hospitalizowane z powodu HF. Ponadto stwierdzono, że z ryzykiem wystąpienia HF w przyszłości związane są zmiany w wydolności krążeniowo-oddechowej, a nie wskaźnik masy ciała (ang. body mass index, BMI) [28]. W badaniu CARDIA [29] zauważono, że spadek wydolności u młodych dorosłych był istotnym czynnikiem predykcyjnym subklinicznej dysfunkcji skurczowej oraz wystąpienia podwyższonego ciśnienia rozkurczowego w średnim wieku, niezależnie od wyjściowych parametrów wydolności krążeniowo-oddechowej [29].

Złotym standardem określającym wydolność fizyczną w badaniu spiroergometrycznym jest maksymalne zużycie tlenu (ang. peak oxygen uptake, peak VO_2) mierzone w czasie wykonywania maksymalnego, stopniowo narastającego, wysiłku fizycznego, który prowadzi do całkowitego wyczerpania.

1.3.2 Ocena kliniczna pacjentów z niewydolnością serca – znaczenie testu spiroergometrycznego

Test spiroergometryczny (ang. cardiopulmonary exercise testing, CPET) jest nieinwazyjnym, i obiektywnym, jednoczesnym pomiarem czynności układu sercowo-naczyniowego i oddechowego podczas wysiłku w celu oceny wydolności wysiłkowej u osób zdrowych, jak i u pacjentów z CHF. Jest to połączenie standardowego testu wysiłkowego (ang. exercise testing, ExT), podczas którego oceniane są objawy kliniczne, monitorowany jest zapis elektrokardiograficzny (EKG), ciśnienie tętnicze (ang. blood pressure, BP), saturacja, z analizą gazów wydechowych.

Podczas CPET zbierane są pomiary wymiany gazów oddechowych - VO_2 , VCO_2 oraz wielkość wentylacji. Następnie wykonane pomiary są wykorzystywane do uzyskania kolejnych parametrów wymiany gazowej, które odzwierciedlają specyficzne dla organizmu reakcje na wysiłek w szczególności, gdy wyniki skoreluje się ze standardowymi zmiennymi wysiłkowymi (HR, BP, EKG).

Głównymi wskazaniami do wykonania CPET jest ocena wydolności fizycznej i odpowiedzi na wysiłek chorych z CHF kwalifikowanych do przeszczepienia serca (ang. heart transplantation, HTx) oraz różnicowanie przyczyn duszności [30]. Wskazania do wykonania rutynowego CPET w kardiologii rozszerzono na określone populacje pacjentów w tym między innymi osoby z kardiomiopatią przerostową, nadciśnieniem płucnym czy chorobami zastawek serca [31-33]. Liczne parametry CPET są predyktorami śmiertelności pacjentów z HF [34]. Badanie spiroergometryczne może być również przydatnym narzędziem w ocenie skuteczności stosowanego leczenia, kwalifikacji do rehabilitacji pacjentów oraz programowaniu aktywności fizycznej chorych, przede wszystkim w grupie pacjentów z niewydolnością serca.

CPET jest złotym standardem oceny wydolności fizycznej i odgrywa ważną rolę w ocenie pacjentów z HFrEF. Wiele pojedynczych parametrów z analizy gazów oddechowych oraz pomiarów hemodynamicznych wykonanych w trakcie wysiłku koreluje z rokowaniem w tej grupie chorych [35,36]. Badanie wykonywane w celu oceny ryzyka powinno być przeprowadzone po minimum miesiącu stabilności klinicznej i farmakologicznej, co za tym idzie bez zmian w klasie niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. New York Heart Association, NYHA), stosowanym leczeniu oraz bez hospitalizacji przez co najmniej cztery tygodnie [30].

Kompleksowa ocena zmierzonych wartości takich jak peak VO_2 , VE/VCO_2 slope i ocena obecności wysiłkowej wentylacji oscylacyjnej (ang. exercise oscillatory ventilation, EOv) oraz uwzględnienie wielkości współczynnika wymiany gazowej na szczycie wysiłku (ang. respiratory exchange ratio, RER) zwiększa dokładność diagnostyczną testu.

1.3.3 Ocena wydolności fizycznej na podstawie wybranych parametrów testu spiroergometrycznego

Współczynnik wymiany oddechowej (ang. respiratory exchange ratio, RER)

Wskaźnik wymiany oddechowej jest stosunkiem objętości wydychanego CO₂ do objętości pobieranego O₂. Wraz ze wzrostem intensywności wysiłku następuje kumulacja kwasu mlekowego, co w konsekwencji generuje nadmiar CO₂, który zwiększa licznik współczynnika wymiany oddechowej szybciej niż mianownik. Dlatego stosunek wymiany oddechowej większy niż 1,00 implikuje znaczną aktywację metabolizmu beztlenowego powyżej pierwszego progu wentylacji i jest dalej zwiększany przez hiperwentylację występującą poza drugim progiem wentylacji. Ta fizjologiczna reakcja na ćwiczenia jest spójna w populacjach zdrowych osób jak i pacjentów.

Istnieją różne kryteria oceny wykonanego wysiłku podczas CPET. Maksymalny wysiłek fizyczny wykonany przez osobę zdrową jak i przez osoby z chorobami układu sercowo-naczyniowego podczas CPET może być definiowany przez [30]:

- osiągnięcie $RER \geq 1,10$ – $1,15$,
- stężenie mleczanów po wysiłku ≥ 18 mmol/L,
- $HR \geq 90\%$ przewidywanego maksymalnego HR,
- wysiłek ≥ 8 według skali Borga (1–10),
- wygląd pacjenta.

Szczytowy RER jest wskaźnikiem obiektywnym w ocenie intensywności wysiłku i uważany jest za złoty standard. Punkt odcięcia RER dla pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego jest nadal szeroko dyskutowany. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi uważa się, że maksymalny CPET definiuje się jako $RER > 1,05$ oraz osiągnięcie progu beztlenowego u pacjenta w trakcie optymalnej terapii farmakologicznej [34].

Zużycie tlenu na szczycie wysiłku (peak VO₂)

Wartość ta najczęściej podawana jest w ml/kg/min. Peak O₂ jest specyficzną i bezpośrednią miarą pojemności funkcjonalnej. W badaniach wykazano niezależną zdolność prognostyczną w CHF. Od lat 90-tych XX wieku szczytowe zużycie tlenu było

wykorzystywane do oceny rokowania oraz kwalifikacji do przeszczepienia serca [37-39]. Niskie szczytowe zużycie O_2 jest wskaźnikiem rokowniczym, a wartości w zakresie od 10 do 20 ml/kg/min implikują gorsze rokowanie [40]. Przyjmuje się, że peak VO_2 poniżej 14 ml/kg/min jest kryterium do rozważenia przeszczepienia serca u osób nietolerujących leczenia beta-adrenolitykami, natomiast u chorych przyjmujących leki z tej grupy przyjmuje się wartość poniżej 12 ml/kg/min [34,41]. W pracy Weber i wsp. [42] zaproponowano, w oparciu o zmierzony peak VO_2 , skalę oceniającą ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów z HF (tabela 1). Warto zauważyć, że aby szczytowa wartość VO_2 miała wartość prognostyczną, test musi spełniać wymagania testu maksymalnego. Na szczytowe pochłanianie tlenu może wpływać kilka różnych czynników, takich jak wiek, płeć, motywacja, niedokrwistość czy masa ciała. Jego znaczenie diagnostyczne i prognostyczne można poprawić przez zastosowanie % przewidywanego VO_2 dla danego pacjenta. Dodatkowo ważne jest, że wysokie peak VO_2 koreluje ze zmniejszoną zachorowalnością i śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych [43].

Tabela 1. Czynnościowa klasyfikacja niewydolności serca (wg. Webera [42])

klasa Webera	peak VO_2 [ml/kg mc/min]	pogorszenie wydolności	ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych
A	>20	łagodne lub nieobecne	niskie
B	16-20	łagodne do umiarkowanego	nieznacznie podwyższone
C	10-15,9	umiarkowane do ciężkiego	umiarkowane
D	<10	ciężkie	wysokie

Wentylacja minutowa (VE)

Jest to objętość powietrza, która przepływa przez płuca w ciągu jednej minuty, określana jako iloczyn częstości oddychania oraz objętości powietrza wydychanego w każdym cyklu oddechowym. Podczas postępującego wysiłku w trakcie CPET wentylacja stale wzrasta i pod wpływem metabolizmu beztlenowego, ze względu na akumulację kwasu mlekowego, możemy wyróżnić pierwszy i drugi próg wentylacyjny.

Wentylacja oscylacyjna (ang. exercise oscillatory ventilation, EO_V) jest zdefiniowana jako spoczynkowy wzorzec oscylacyjny, który utrzymuje się przez co najmniej 60% czasu wysiłku o amplitudzie większej lub równej 15% w porównaniu ze średnimi wartościami spoczynkowymi [44]. Występowanie EO_V koreluje z zaawansowaniem choroby i jest silnym wskaźnikiem niekorzystnego rokowania u pacjentów z HF [45] oraz zagrożenia nagłym zgonem sercowym [46,47].

Wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej (VE/VCO₂ slope)

Jest to parametr wyliczany jako nachylenie linii regresji z zależności pomiędzy eliminacją dwutlenku węgla oraz wentylacją minutową podczas wysiłku. Uważa się, że VE/VCO₂ slope jest jednym z najsilniejszych parametrów prognostycznych, u chorych z HF, możliwych do uzyskania w CPET. Wartości VE/VCO₂ slope rosną wraz ze wzrostem ciężkości choroby [48].

Niezmierną zaletą tego parametru jest jego przydatność rokownicza nawet gdy pacjent nie wykonał maksymalnego testu spiroergometrycznego. Jest to istotne narzędzie do oceny znacznej grupy pacjentów z HF, którzy nie są w stanie wykonać maksymalnego CPET. W tej grupie chorych, aby przeprowadzić klasyfikację rokowniczą wystarczająca jest ocena VE/VCO₂ slope w pierwszych 3 minutach wysiłku. W oparciu o wartości VE/VCO₂ slope utworzono algorytm pozwalający na ocenę ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z HF w zależności od osiągniętych wartości VE/VCO₂ slope (tabela 2) [49].

Tabela 2. Stratyfikacja ryzyka u pacjentów z niewydolnością serca na podstawie wskaźnika wentylacji wysiłkowej wg Arena i wsp. [49]

Klasa wentylacji	VE/VCO ₂ slope	ryzyko
I	<30	niskie
II	30-35,9	nieznacznie podwyższone
III	36-44,9	umiarkowane
IV	>45	wysokie

Ciśnienie końcowowydechowe dwutlenku węgla (PETCO₂)

PETCO₂ jest wskaźnikiem odzwierciedlającym dostosowanie perfuzji do wentylacji w płucach (ventilation/perfusion mismatch). Jest to ciśnienie cząstkowe dwutlenku węgla znajdującego się w wydychanym powietrzu pod koniec wydechu. PETCO₂ odzwierciedla ciśnienie parcjale dwutlenku węgla znajdującego się w pęcherzykach płucnych i krwi tętniczej, i jest zwykle wyrażane w mmHg. Średnie wartości <33 mmHg, osiągnięte po 2 minutach w spoczynku, były niezależnie skorelowane z gorszym rokowaniem i większą śmiertelnością w grupie pacjentów z CHF [50]. Zastój w krążeniu płucnym, obecny u pacjentów z CHF, może przyczynić się do zmniejszenia wartości PETCO₂ w tej grupie chorych. Wykazano, że PETCO₂ był niezależnym predyktorem wszczepienia systemu wspomagania lewokomorowego (ang. left ventricular assist device, LVAD) u pacjentów z CHF w klasie INTERMACS 3 [51].

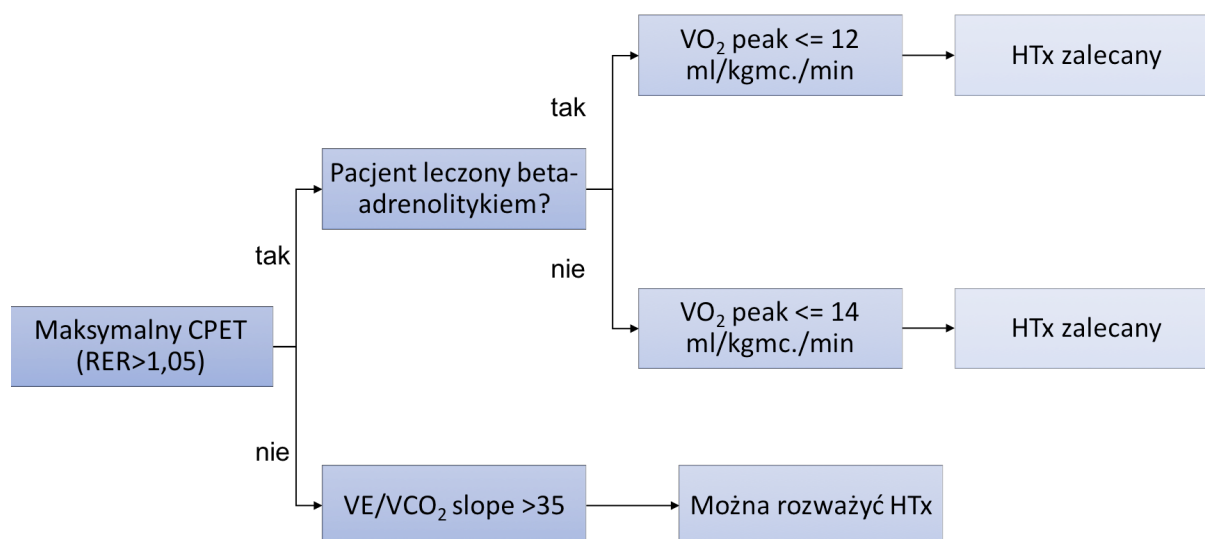
Puls tlenowy

Kolejnym parametrem, który można oceniać podczas badania CPET, zarówno jego wartości bezwzględne, jak i zachowanie podczas wysiłku jest Puls O₂. Puls tlenowy to stosunek objętości pochłanianego O₂ do częstości akcji serca, odzwierciedla ilość tlenu zużytego na uderzenie serca [52]. W pracy Oliveira i wsp. wykazano, że puls O₂ jest istotnym wskaźnikiem umieralności zarówno wśród pacjentów z chorobami sercowo-płucnymi, jak i u osób bez takiego obciążenia [53]. Wykazano, że względny szczytowy puls tlenu mierzony podczas maksymalnego wysiłku był odwrotnie proporcjonalny do śmiertelnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności [54]. Ponadto parametr ten pomaga w ocenie ryzyka śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych w stosunku do konwencjonalnych czynników ryzyka [54].

W grupie pacjentów z CHF puls O₂ wynoszący poniżej 85% przewidywanej wartości dla wieku jest silnym i niezależnym predyktorem umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej grupie chorych trzyletnia śmiertelność była nieco większa niż w grupie osób ze zużyciem tlenu na szczycie wysiłku poniżej 10 ml/kg/min [55].

CPET a transplantacja serca

W procesie identyfikacji oraz kwalifikacji pacjentów do przeszczepienia serca test spiroergometryczny jest badaniem rutynowym w grupie chorych z HFrEF [34]. Niskie wartości peak VO_2 oraz wysokie wartości VE/VCO_2 slope (zgodnie z wartościami na ryc. 1) powinny być uznane za kryteria kwalifikujące chorego do HTx.



Rycina 1. Wskazania do transplantacji serca (ang. heart transplantation, HTx) na podstawie wskaźników ocenianych w CPET [41]

1.4 Rola procesów zapalnych oraz włóknienia w niewydolności serca

Ciągły rozwój terapii opracowywanych na przestrzeni ostatnich dwóch dekad spowodował poprawę długoterminowych wyników leczenia oraz wydłużenie życia pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Wysiłki badaczy skoncentrowane są na poszukiwaniu nowych czynników ryzyka, zrozumieniu mechanizmów oraz ścieżek sygnalizacyjnych, które wpływają na przebieg i rozwój tej jednostki chorobowej. Aktywacja immunologiczna, stany zapalne, stres oksydacyjny czy zmiany w funkcjonowaniu mitochondriów wydają się być istotne w patofizjologii HF.

Lepsze poznanie i zrozumienie złożonych procesów może ułatwić poszukiwanie nowych terapii, które mogą potencjalnie zmienić przebieg HF. Obecnie liczba poznanych markerów procesu zapalnego, które są potencjalnie współodpowiedzialne za rozwój chorób

układu sercowo-naczyniowego jest duża. Jednak tylko część z tych biomarkerów można oznaczyć w codziennej praktyce klinicznej. Parametrami, które są komercyjnie oznaczane i mają istotne znaczenie w ocenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego to białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein, CRP) oraz homocysteina. Jednym z parametrów biorących udział w reakcjach immunologicznych organizmu typu komórkowego jest białko *suppression of tumorigenicity 2* (ST2).

1.4.1 Wykładniki stanu zapalnego

Zapalenie jest fizjologicznym mechanizmem obronnym organizmu przed szkodliwymi czynnikami, takimi jak uszkodzenie tkanki czy infekcja. Mechanizmy zapalne należy uznać za niezbędny składnik normalnego procesu gojenia się ran [56-58]. Stan zapalny o odpowiednim nasileniu jest niezbędny do wyeliminowania szkodliwych bodźców, jego aktywne rozwiązywanie jest kluczowe w procesie gojenia tkanek po urazie. Jednak gdy urazu nie można naprawić w krótkim czasie, przechodzi on w przewlekłą odpowiedź zapalną, która prowadzi do patologicznej naprawy rany i postępującego zwłóknienia [59]. Ostatecznym rezultatem tego nieregulowanego procesu zapalnego jest niemożność przywrócenia prawidłowej funkcji przez tkankę. Zapalenie i włóknienie tkanek można postrzegać jako sekwencję zdarzeń w ciągu obrony, naprawy i regeneracji tkanek.

Odpowiedź zapalną możemy podzielić na ostrą i przewlekłą. Ostra jest zazwyczaj inicjowana w czasie infekcji poprzez interakcję między receptorami rozpoznającymi wzór na wrodzonych komórkach odpornościowych i strukturami na patogenach, zwanymi wzorcami molekularnymi związanymi z patogenem (ang. pathogen-associated molecular patterns, PAMP). Ostra odpowiedź zapalna może być również aktywowana przez wzorce molekularne związane z uszkodzeniem (ang. damage-associated molecular patterns, DAMP), które są uwalniane w odpowiedzi na fizyczne, chemiczne lub metaboliczne szkodliwe bodźce - czyli „sterylne” czynniki - podczas stresu komórkowego lub uszkodzenia [60]. Natomiast przewlekła odpowiedź zapalna jest zwykle wyzwalana przez DAMP przy braku ostrej zaraźliwości [61]. Ostatecznie powoduje uszkodzenia uboczne tkanek i narządów w miarę upływu czasu, na przykład poprzez indukowanie stresu oksydacyjnego [62].

1.4.2 Procesy zapalne w niewydolności serca

Zespół kliniczny jakim jest HF charakteryzuje się ogólnoustrojową odpowiedzią zapalną, która przyczynia się do uszkodzenia serca, a w konsekwencji może prowadzić do postępującego pogorszenia czynności układu sercowo-naczyniowego. Praktycznie każda patologia serca, np. niedokrwienie czy infekcja, może inicjować reakcję zapalną w sercu. Istnieje wiele doniesień na temat kluczowej roli procesów immunologicznych oraz zapalnych, w zapoczątkowaniu i progresji HF niezależnie od jej etiologii [63-66]. Aktywacja układu neurohormonalnego i współczulnego, stres oksydacyjny, dysfunkcja mitochondriów, zaburzenia w funkcjonowaniu retikulum endoplazmatycznego czy upośledzenie gospodarki wapniowej są zaangażowane w rozwój i postęp CHF [67-69].

Zapalenie jest jednym z najwcześniejszych zdarzeń w sytuacjach stresu sercowego, takich jak przeciążenie objętościowe. Mediatory stanu zapalnego u pacjentów z HF obejmują prozapalne cytokiny i ich pokrewne receptory, a także cząsteczki wydzielane/uwalniane przez makrofagi [58]. Cytokiny, mogą indukować przerost kardiomiocytów i apoptozę, zwłóknienie, a ostatecznie prowadzić do niekorzystnej przebudowy serca i zaburzeń czynności lewej komory. W tabeli 3 znajdują się wyszczególnione czynniki zapalne często sugerowane jako biomarkery dla HF [56-58,63].

Tabela 3. Czynniki zapalne - biomarkery dla niewydolności serca [56-58,63]

Nadrodzina TNF	Cytokiny prozapalne i regulacyjne	Receptory cytokinowe
TNF α TWEAK FasL	IL-1 β IL-2 IL-6 IL-18 IL-33	ST2 gp130

TNF α : czynnik martwicy nowotworów alfa (ang. tumor necrosis factor alpha); TWEAK: induktor apoptozy (ang. TNF-related weak inducer of apoptosis); FasL: Fas ligand, IL-1 β : interleukina-1 β ; IL-2: interleukina-2; IL-6: interleukina-6; IL-18: interleukina-18; IL-33: interleukina-33; ST2: ang. suppression of tumorigenicity 2; gp130: glikoproteina 130.

Sygnalizacyjne cząsteczki zapalne mogą indukować zarówno kompensacyjny przerost serca, jak i zwłóknienie w przypadku uszkodzenia mięśnia sercowego. Wykazano, że stężenia krążącego czynnika martwicy nowotworów alfa (ang. tumor necrosis factor, TNF α)

są podwyższone w ciężkiej przewlekłej HF i jest to związane ze zwłóknieniem serca, powiększeniem komór oraz zwiększoną śmiertelnością [63,65,70]. Dalsze badania rozszerzyły tę obserwację pokazując, że u pacjentów z CHF, bez choroby infekcyjnej, poziomy krążących w ustroju cytokin są podwyższone [71] i korelują pozytywnie z nasileniem niewydolności serca, oraz rokowaniem pacjentów [66,72,73]. Sugeruje się, że cytokiny prozapalne takie jak TNF α czy interleukina 6 (IL-6), uwalniane są wtórnie do pewnych sytuacji klinicznych, takich jak niedokrwienie mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego, a także długotrwałe nadciśnienie tętnicze. Wiadomo, że podwyższone stężenia TNF α , IL-6 oraz CRP korelują z większym odsetkiem hospitalizacji, gorszym przeżyciem, a także klasą czynnościową NYHA. Wykazano także, że podwyższone stężenia interleukiny 17 (IL-17) związane są z wyższą klasą NYHA u pacjentów z HF. Dodatkowo sugeruje się, że IL-17 indukuje zwłóknienie mięśnia sercowego i zmniejsza syntezę kolagenu [74]. Stwierdzono również, że podwyższony poziom niektórych mediatorów stanu zapalnego jest istotnie związany z nasileniem choroby i rokowaniem u pacjentów z HF [75]. W szczególności białko C reaktywne, ST-2 i IL-6 wykazały znaczący związek ze zwiększoną śmiertelnością u pacjentów z ostrą HF [76-79].

Komórki odpornościowe odgrywają kluczową rolę w procesie zapalnym i hipotetycznie odgrywają rolę w modulacji progresji HF. Rekrutacja lub wynaczynienie leukocytów jest fizjologicznym ruchem leukocytów w kierunku stanu zapalnego, uszkodzenia lub infekcji. Zwiększone naciekanie monocytów obserwuje się zarówno we wczesnych jak i w późnych stadiach HF [63]. Po wejściu do tkanki serca monocyty różnicują się w makrofagi i promują stan zapalny, prowadzą do uszkodzenia i zwłóknienia tkanki mięśnia sercowego. Makrofagi wytwarzają i wydzielają kilka mediatorów stanu zapalnego, takich jak białko chemotaktyczne monocytów-1 i TNF α , oraz aktywatory fibrogeniczne, takie jak TGF- β , w ten sposób wspierają procesy prozapalne i pro-fibrotyczne [80].

Stres mechaniczny spowodowany przeciążeniem ciśnienia i objętości powoduje głębokie zmiany w składzie macierzy zewnątrzkomórkowej serca, które również mają udział w patogenezie HF [81,82].

1.4.3 Zapalenie w chorobach przewlekłych

Badania opublikowane na przestrzeni lat pokazują, że toczące się w organizmie przewlekłe zapalenie jest czynnikiem ryzyka wielu chorób, między innymi cukrzycy,

nowotworów, przewlekłej choroby nerek, depresji czy otępienia. Ponadto wyższe stężenia markerów zapalnych we krwi przyczyniają się do zwiększonej utraty masy mięśniowej, przyspieszonej utraty ruchomości i aktywności fizycznej, oraz depresji u osób starszych.

1.5 Rola białka ST2 w ustroju człowieka ze szczególnym uwzględnieniem jej znaczenia w kardiologii

Białko ST2 (ang. suppression of tumorigenicity 2) zyskało zainteresowanie jako potencjalny biomarker w chorobach układu sercowo-naczyniowego. ST2 bierze udział w odpowiedzi immunologicznej i jest wydzielane w reakcji na mechaniczne przeciążenie myokardium, przez co dostarcza informacji na temat procesów przebudowy i włóknienia mięśnia sercowego. Białko ST2 pierwotnie zostało opisane w 1989 roku jako receptor „sierocy” należący do rodziny receptora interleukiny 1 (IL-1). Jednak dopiero w 2005 roku odkrycie kolejnej cząsteczki należącej do tej samej rodziny – interleukiny-33 (IL-33) [83], która jest ligandem dla ST2, pomogło zrozumieć działanie osi sygnalizacyjnej IL-33 i ST2 [83].

IL-33 jest obecna w wielu narządach i różnych typach komórek ludzkiego organizmu [83]. IL-33 wraz z białkiem ST2 bierze udział w wielu chorobach zapalnych i alergicznych. Między innymi ST2 ma swój udział w patogenezie astmy [84], reumatoidalnego zapalenia stawów [85], chorób zapalnych jelit [86], a także uczestniczy w patofizjologii układu sercowo-naczyniowego.

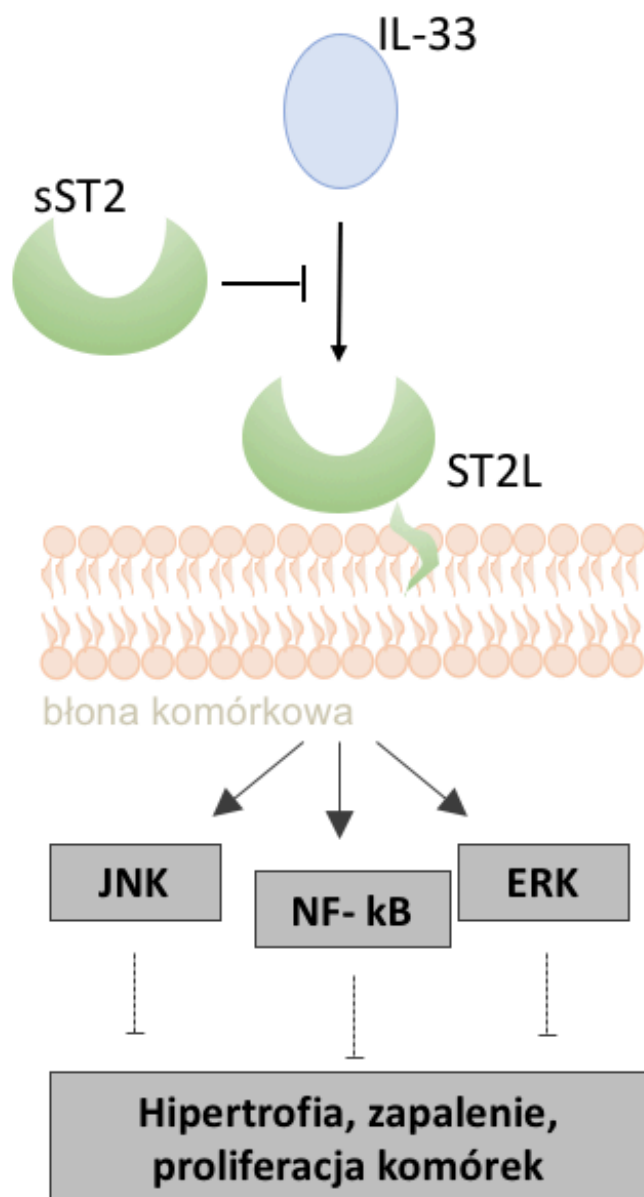
1.5.1 Funkcja białka ST2 w ustroju człowieka

Białko ST2 jest cząsteczką biorącą udział w procesach zapalnych i ma związek z chorobami immunologicznymi. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy ST2 posiada cztery izoformy, z których dwie główne mają znaczenie kliniczne to postać receptora związana z błoną (ST2L) oraz postać rozpuszczalna (sST2). ST2L składa się z 3 domen zewnątrzkomórkowych dla immunoglobuliny G, domeny przezbłonowej oraz domeny wewnątrzkomórkowej [87]. Forma rozpuszczalna ST2 krąży swobodnie we krwi i pozbawiona jest domeny przezbłonowej oraz domeny wewnątrzkomórkowej [87]. Wszystkie izoformy ST2 kodowane są przez gen znajdujący się na chromosomie 2q12 [87].

Na skutek uszkodzenia lub martwicy tkanki IL-33 jest uwalniana do przestrzeni pozakomórkowej, gdzie następnie ulega związaniu przez receptor ST2L. IL-33 może

zainicjować różne szlaki odpowiedzi zapalnej w zależności od rodzaju komórki, na którą działa. Między innymi wzmacnia odpowiedź immunologiczną limfocytów Th2 na procesy zapalne. Limfocyty Th2, po ekspozycji na IL-33 oraz jej wiązaniu do receptora ST2L, indukują produkcję i wydzielanie interleukiny 5 oraz interleukiny 13 [83]. Z kolei rozpuszczalna forma ST2, po związaniu z IL33, hamuje odpowiedź zapalną związaną z limfocytami Th2, tym samym blokuje ochronne działanie IL-33 (ryc. 2). Rozpuszczalna forma ST2 działa jako receptor wabikowy (ang. decoy receptor), odwraca korzystne działanie układu IL-33/ST2 tym samym destabilizuje mechanizm obronny [88]. Zbyt wysokie stężenie sST2 zmniejsza kardioprotekcyjne działanie IL-33, tym samym może przyczynić się do wystąpienia niekorzystnych zmian w strukturze i funkcji mięśnia sercowego. Układ IL-33/ST2 poprzez hamowanie aktywności czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK) oraz fosforylacji inhibitora kappa (IKK), antagonizuje działanie angiotensyny II i amin katecholowych, tym samym przeciwdziała przebudowie mięśnia sercowego [89].

Rozpuszczalna forma ST2 może także łączyć się z makrofagami pod wpływem bakteryjnego lipopolisacharydu, zmieniając ich odpowiedź immunologiczną poprzez blokowanie uwalniania cytokin, między innymi interleukiny 6 oraz czynnika martwicy nowotworów [90]. Dlatego ostateczny efekt działania ST2 na organizm zależy od równowagi pomiędzy rozpuszczalną a błonową formą białka.



Rycina 2. Ścieżka sygnalizacyjna ST2

JNK - kinaza N-koncowa c-JUN (ang. c-Jun N-terminal kinase); NF-κB - jądrowy czynnik transkrypcyjny NF kappa B (ang. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); ERK – ang. extracellular signal-regulated kinases

1.5.2 Znaczenie białka sST2 w kardiologii

Wiadomo, że układ IL-33/ST2L należy do szlaku kardioprotekcyjnego, który zapobiega zwłóknieniu, przerostowi i apoptozie kardiomiocytów, a także hamuje odpowiedź zapalną [79]. W pracy Weinberg i wsp. [91] po raz pierwszy opisano ekspresję ST2 w kardiomiocytach jako odpowiedź mięśnia sercowego na stres oraz przeciążenie biomechaniczne. Kolejni badacze potwierdzili, że fibroblasty serca oraz kardiomiocyty są odpowiedzialne za uwalnianie IL-33 i sST2 [87]. Następne badania pokazały, że przy schorzeniach układu sercowo-naczyniowego, głównym źródłem sST2, mogą być komórki śródbłónka naczyń, a nie jedynie mięsień sercowy jak do tej pory uważano [92]. Obserwacje te były podłożem do prowadzenia dalszych prac dotyczących *suppression of tumorigenicity 2* w obszarze kardiologii. Zauważono, że stężenia sST2 w osoczu w populacji ogólnej są związane z wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego (ang. systolic blood pressure, SBP) [93]. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym z niewydolnością serca z przerostem lewej komory (ang. left ventricular hypertrophy, LVH) mieli wyższe stężenia sST2 w osoczu w porównaniu do pacjentów bez LVH. Wydaje się, że sST2 może być użytecznym narzędziem do diagnostyki występowania niekorzystnego remodelingu serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ang. arterial hypertension, HA). Sugeruje się również, że stężenie sST2 można wykorzystać do prognozowania ryzyka sercowo-naczyniowego, ponieważ podwyższone stężenie tego biomarkera był niezależnym predyktorem długoterminowej ogólnej śmiertelności z powodu wystąpienia stabilnej choroby wieńcowej [94]. Wykazano również, że sST2 może mieć zastosowanie jako predyktor późnej przebudowy komory serca po przebytym zawale serca (ang. myocardial infarction, MI) [95]. W grupie chorych z ostrym MI, sST2 jest czynnikiem predykcyjnym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz wystąpienia niewydolności serca w przyszłości [96-98]. Kolejnym schorzeniem układu sercowo-naczyniowego, w którym sprawdzano przydatność oznaczeń sST2 jest migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation, AF) – najczęściej występująca arytmia serca. W badaniu Chen i wsp. [99] przedstawiono istotne różnice w stężeniach sST2 pomiędzy pacjentami z migotaniem przedsionków a rytmem zatokowym. Stwierdzono również, że sST2 może być biomarkerem użytecznym w celu określenia populacji pacjentów z AF u których istnieje wysokie ryzyko wystąpienia HF.

Przydatność biomarkera jakim jest sST2 jest również testowana w niewydolności serca, pierwsze doniesienia dotyczyły pacjentów z ostrą niewydolnością serca. W przebiegu badania PRIDE (ang. Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) [79] dokonano pomiarów stężenia sST2 u prawie sześciuset pacjentów, którzy

zgłosili się do szpitalnego oddziału ratunkowego z powodu duszności z podejrzeniem HF. Należy podkreślić, że grupie badanej znajdowały się zarówno osoby z niewydolnością serca jak i bez niej. W badaniu [79] wykazano znacznie wyższe stężenie sST2 w grupie chorych, u których przyczyną duszności była HF oraz związek stężenia sST2 ze śmiertelnością pacjentów – (wyższe stężenia biomarkera sugerują wyższe ryzyko zgonu). W publikacji Mueller i wsp. [77] przedstawiono podobne wyniki - podwyższone stężenia sST2 przy początkowej prezentacji u pacjentów z ostrą niewydolnością serca (ang. acute heart failure, AHF) wskazują na zwiększone ryzyko śmierci w przyszłości.

Po udowodnieniu, że wyjściowe wartości sST2 zmierzone przy przyjęciu pacjenta z AHF mają znaczenie rokownicze sprawdzano przydatność seryjnych pomiarów sST2 w tej samej grupie pacjentów [100]. Obiecujące wyniki seryjnych pomiarów sST2 w połączeniu z innymi biomarkerami uzyskano również w badaniu RELAX-AHF, gdzie wykazano przydatność w rokowaniu w grupie pacjentów z AHF [101]. Kolejnym badaniem, które udowodniło celowość stosowania pomiarów sST2, zarówno oceny wyjściowych stężeń białka sST2, jak i wykonywanie powtarzalnych pomiarów, w celu oceny ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów z AHF, było badanie TRIUMPH [102]. Istnieje bardzo dużo publikacji na temat przydatności oceny stężenia białka sST2 w ostrej niewydolności serca, natomiast takich które dotyczą oceny pacjentów z CHF jest znacznie mniej, dlatego podjęto badania na ten temat.

2 CEL PRACY

Postępujący wzrost liczby chorych z przewlekłą niewydolnością serca powoduje, że poszukuje się nowych markerów, które pomogą w diagnostyce oraz monitorowaniu chorych z niewydolnością serca, a także w zidentyfikowaniu grupy o najwyższym poziomie ryzyka. Białko sST2 bierze udział w odpowiedzi immunologicznej i jest wydzielane w reakcji na mechaniczne przeciążenie myokardium, przez co dostarcza informacji na temat procesów przebudowy i włóknienia mięśnia sercowego. Uważa się, że sST2 jest obiecującym biomarkerem w ocenie pacjentów z niewydolnością serca, ponieważ wykazano znaczący związek stężenia sST2 ze zwiększoną śmiertelnością u pacjentów z ostrą HF.

Wobec tego podjęto badania mające na celu ocenę przydatności oznaczania stężenia białka sST2 w określaniu ryzyka zgonu ze wszystkich przyczyn u stabilnych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF).

Cel dodatkowy:

1. Ocena związku pomiędzy wybranymi parametrami klinicznymi, biochemicznymi (ze szczególnym uwzględnieniem peptydów natriuretycznych - BNP oraz NT-proBNP), elementami badania echokardiograficznego oraz badania spiroergometrycznego a stężeniem sST2 w grupie pacjentów z HFrEF.

3 MATERIAŁ I METODYKA

3.1 Materiał

Grupę badaną stanowiło 110 pacjentów, zarówno mężczyźni jak i kobiety, w wieku od 19 do 79 lat (średnio 53 lata) z rozpoznaną przewlekłą stabilną niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową ($LVEF \leq 45\%$) w klasie czynnościowej NYHA I-IV. Wszyscy pacjenci byli planowo hospitalizowani w I Klinice Kardiologii Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu lub odbywali wizytę w przyszpitalnej Poradni Kardiologicznej w stabilnym okresie choroby (brak hospitalizacji lub konieczności podania dożylnego diuretyków z powodu zaostrzenia/dekompensacji HF w ciągu ostatnich 4 tygodni). Wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymywali optymalne leczenie farmakologiczne.

W pracy przyjęto następujące kryteria wykluczenia:

- zaostrzenie niewydolności serca w ostatnich 4 tygodniach przed włączeniem pacjenta do badania wymagające podania diuretyków drogą dożylną,
- niewydolność serca spowodowana pierwotną wadą zastawkową,
- kardiomiopatia przerostowa (ang. hypertrophic cardiomyopathy, HCM),
- schyłkowa niewydolność nerek wymagająca dializoterapii,
- stany kliniczne związane ze złym rokowaniem (np. aktywna choroba nowotworowa),
- choroby zapalne,
- wiek <18 roku życia oraz >85 roku życia,
- upośledzenie intelektualne uniemożliwiające współpracę,
- brak zgody pacjenta na udział w badaniu.

Wszystkie osoby wyraziły pisemną świadomą zgodę na udział w badaniu. Protokół badawczy został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 378/19).

3.2 Metodyka

U pacjentów z grupy badanej wykonano:

- badanie podmiotowe oraz badanie przedmiotowe,

- badanie elektrokardiograficzne,
- badanie echokardiograficzne,
- badanie spiroergometryczne,
- badania laboratoryjne,
- jednorazowe oznaczenie stężenia białka sST2 w osoczu krwi obwodowej.

3.2.1 Badanie podmiotowe i przedmiotowe

U wszystkich uczestników badania przeprowadzono badanie podmiotowe, ze szczególnym uwzględnieniem wywiadu chorobowego, etiologii niewydolności serca oraz czasu trwania choroby. Zwrócono uwagę na prezentowane objawy, w tym objawy kliniczne przewlekłej niewydolności serca, których stopień nasilenia oceniono wg skali NYHA (tabela 4).

Tabela 4. Klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA)[1]

Klasa NYHA	Stopień nasilenia objawów w zależności od aktywności fizycznej
I	Bez ograniczenia aktywności fizycznej. Zwykła aktywność nie powoduje nadmiernego zmęczenia, duszności czy kołatania serca.
II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Bez objawów w spoczynku. Zwykła aktywność powoduje zmęczenie, duszność lub kołatanie serca.
III	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Bez objawów w spoczynku. Aktywność mniejsza niż zwykła powoduje zmęczenie, duszność lub kołatanie serca.
IV	Niemожność wykonania żadnej aktywności fizycznej bez uczucia dyskomfortu. Objawy mogą występować w spoczynku. Podjęcie jakiejkolwiek aktywności fizycznej powoduje nasilenie objawów

3.2.2 Badania laboratoryjne

U wszystkich pacjentów wykonano podstawowe badania laboratoryjne przy włączeniu do badania. Próbkki krwi żyłnej zostały pobrane z żyły obwodowej przed wykonaniem procedur diagnostycznych i leczniczych, po 30 minutach odpoczynku. Wszystkie oznaczenia zostały wykonane w laboratoriach Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu przy ul. Długiej 1/2 oraz ul. Szamarzewskiego 82/84.

Morfologię krwi wykonano przy użyciu aparatu Advia 2120 firmy Siemens. Stężenie BNP oraz NT-proBNP oznaczono w analizatorze Centaur XP firmy Siemens. Stężenie CRP badano metodą immunoenzymatyczną przy użyciu aparatu Dimension EXL with LM firmy Siemens. Badania biochemiczne (kreatynina, sód, potas, glukoza, panel lipidowy, bilirubina, próby wątrobowe) wykonano przy użyciu analizatora Dimension EXL with LM firmy Siemens.

3.2.3 Badanie elektrokardiograficzne (EKG)

U wszystkich pacjentów na pierwszej wizycie wykonano 12-odprowadzeniowe badanie elektrokardiograficzne w pozycji leżącej z prędkością przesuwu 25 mm/s. W badaniu oceniano rytm wiodący, występowanie arytmii, szczególnie zwrócono uwagę na obecność migotania przedsionków, a także na obecność stymulacji oraz zaburzeń przewodnictwa śródkomorowego. Częstotliwość rytmu serca wyrażoną w uderzeniach/minutę określono metodą manualną.

3.2.4 Badanie echokardiograficzne

Przezskłatkowe badanie echokardiograficzne wykonano w ramach standardowej oceny klinicznej pacjenta w Pracowni Echokardiografii I Kliniki Kardiologii Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Badania wykonano w pozycji lewobocznej przy użyciu aparatów VIVID 6 oraz VIVID 7 firmy GE Medical System przy użyciu głowicy sektorowej o zmiennej częstotliwości 1,5-2,5 MHz. Badanie wykonano zgodnie z wytycznymi Europejskiej Asocjacji Obrazowania Sercowo-Naczyniowego (ang. European Association of Cardiovascular Imaging, EACVI) [103] Zastosowano standardowe projekcje stosowane w badaniu echokardiograficznym – prezentację M-mode oraz dwuwymiarową z zastosowaniem Dopplera ciągłego i pulsacyjnego. Frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left

ventricle ejection fraction, LVEF) oceniana była przy zastosowaniu zmodyfikowanej dwupłaszczyznowej metody Simpsona [1], za pomocą programu obliczeniowego echokardiografu. Niedomykalności zastawki mitralnej oraz trójdzielnej podzielono według stopnia nasilenia 1 - łagodna, 2 – umiarkowana oraz 3 – ciężka. Jako metodę oceny RVSP zastosowano pomiar skurczowego gradientu ciśnienia między prawą komorą a prawym przedsionkiem (TRPG, tricuspidal regurgitation pressure gradient), powiększonego o wartość oszacowanego ciśnienia w prawym przedsionku[104].

3.2.5 Badanie spiroergometryczne

Badanie spiroergometryczne przeprowadzono w Pracowni Badań Wysiłkowych I Kliniki Kardiologii Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Analizę gazów oddechowych przeprowadzono przy zastosowaniu modułu pomiarowego Vmax29 Sensor Medics. Każdy chory został zapoznany z techniką wykonania badania. Przed rozpoczęciem testu u każdego pacjenta wykonano spoczynkowe badanie spirometryczne w celu wykluczenia choroby układu oddechowego upośledzającej tolerancję wysiłku. Podczas badania oceniano natężoną pojemność życiową płuc (ang. forced vital capacity, FVC), natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (ang. forced expiratory volume in 1 second, FEV1) oraz wskaźnik Tiffeneau, wyliczany jako FEV1/FVC (ang. forced expiratory volume in one second % of forced vital capacity). Wszystkie parametry odnoszono do wartości należnych dla wieku i płci.

Pacjenci wykonali maksymalny, ograniczony objawami test wysiłkowy na bieżni ruchomej według protokołu RAMP (przyrost obciążenia przy zmianie nachylenia oraz przesuwu bieżni wynosił 0,5 MET/min) lub według protokołu Bruce’a zmodyfikowanego dla HF (do standardowego protokołu Bruce’a dodano etap wstępny trwający 3 minuty z przesuwem bieżni 1,7 km/godz. oraz 5% nachyleniem). Wskazaniem do przerwania badania było:

- osiągnięcie RER >1,0,
- duszność lub ból stenokardialny uniemożliwiające kontynuowanie wysiłku,
- diagnostyczne obniżenia odcinka ST,
- złożone komorowe zaburzenia rytmu serca,
- wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego >200 mmHg i/lub rozkurczowego >120 mmHg,
- zmęczenie,

- wola pacjenta.

Wszyscy pacjenci byli motywowani do wykonania maksymalnego wysiłku oraz do kontynuowania wysiłku, do czasu uzyskania wartości współczynnika wymiany oddechowej $>1,0$, co świadczy o wykonaniu intensywnego wysiłku przez badanego. Pomiar ciśnienia tętniczego wykonywany był przy pomocy sfigmomanometru co dwie minuty, a zapis elektrokardiograficzny monitorowano w sposób ciągły z wydrukiem co 3 minuty. W trakcie badania w sposób ciągły mierzono pochłanianie tlenu (VO_2), wytwarzanie dwutlenku węgla (VCO_2) oraz wentylację minutową (VE). Następnie wyliczane były dodatkowe parametry spiroergometryczne – peak VO_2 , VE/ VCO_2 slope, RER, BR, PETCO₂. Szczytowe zużycie tlenu zostało przedstawione w ml/kg/min, wartość obliczona jest wartością średnią z ostatnich 20 sekund wysiłku oraz podano odsetek należny dla wieku, masy ciała, wzrostu oraz płci. Wszystkie testy spiroergometryczne zostały wykonane zgodnie z aktualnymi wytycznymi [30].

3.2.6 Oznaczanie stężenia białka sST2

Ocenę stężenia sST2 z krwi obwodowej wykonano jednorazowo, przy włączeniu pacjenta do badania, z próbek krwi rutynowo pobranej na EDTA od każdego chorego w celu wykonania oznaczenia morfologii. Po odwirowaniu próbki pobierano około 2 ml osocza. Uzyskane próbki mrożono w temperaturze ok. – 80 stopni Celsjusza. Oznaczenie stężenia sST2 wykonano ilościowo metodą ELISA przy użyciu urządzenia diagnostycznego The Presage® ST2 Assay (Critical Diagnostics, CA, USA) [105].

Badanie stężenia sST2 wykonano samodzielnie przez badacza w I Klinice Kardiologii Katedrze Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

3.2.7 Obserwacja odległa

Wszyscy pacjenci byli objęci obserwacją kliniczną w Poradni Kardiologicznej przy I Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (wizyta ambulatoryjna lub telefoniczna) w czasie 3 i 6 miesięcy od włączenia do badania. Kolejne wizyty odbywały się co 6 miesięcy przez 4 lata i 4 miesiące od włączenia do badania pierwszego pacjenta. Obserwację odległą oceniano poprzez analizę dostępnej dokumentacji medycznej, kontakt z pacjentem lub kontakt telefoniczny z rodziną pacjenta, brakujące dane uzupełniono

na podstawie bazy PESEL. Mediana obserwacji wynosiła 32 miesiące (od 0,1 do 50,9 miesięcy). W trakcie kontrolnej oceny sprawdzano wystąpienie punktu końcowego (zgon) oraz złożonego punktu końcowego: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca, zaostrzenie niewydolności serca z koniecznością podania diuretyków drogą dożylną lub przeszczepienie serca.

3.2.8 Obliczenia statystyczne

Analizę statystyczną otrzymanych wyników przeprowadzono przy użyciu programu STATISTICA 13 firmy Statsoft należącej do Tibco Software Inc. Pierwszym krokiem było sprawdzenie normalności rozkładu danych w skali interwałowej za pomocą testu Shapiro-Wilka, który pozwolił stwierdzić, że badane dane nie podlegają rozkładowi normalnemu. Wobec tego do ich porównania użyto testu U Manna-Whitneya dla dwóch zmiennych niezależnych. Różnice w liczebności wśród danych nominalnych analizowano przy użyciu testu Chi-kwadrat, z poprawką Yates'a, gdy była konieczna. Jednoczynnikową analizę rokowania przeprowadzono przy użyciu testu log-rank, a wieloczynnikową za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu. Do analizy wieloczynnikowej włączono zmienne, którymi istotnie różnili się pacjenci osiągający punkt końcowy (zgon) od pacjentów z obserwacjami uciętymi. Dane ciągle skorelowano ze sobą przy użyciu prostej korelacji liniowej.

Badanych podzielono na grupy na podstawie przeżycia. Ponadto za pomocą analizy krzywej ROC wyznaczono optymalny punkt odcięcia dla stężenia białka sST2 do przewidywania śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, a uczestników podzielono na grupy również na podstawie tego punktu odcięcia. Przeprowadzono analizę czasu do wystąpienia zgonu w badanych grupach za pomocą analizy Kaplana-Meiera. Próg istotności statystycznej dla wszystkich pozostałych testów ustalono na $p < 0,05$. Dane ciągle przestawiono jako mediana z podaniem wartości minimalnej i maksymalnej w nawiasach, a nominalne jako liczby bezwzględne i ich procentowy udział.

4 WYNIKI

4.1 Charakterystyka porównawcza badanych grup

4.1.1 Dane demograficzne i dane kliniczne

Tabela 5. Rozkład klasy NYHA w badanych podgrupach

Klasa NYHA	Cała populacja (n=110)	Grupa żyjących (n=76)	Grupa zmarłych (n=34)
I	3 (2,7%)	3 (4,0%)	0
II	53 (48,1%)	39 (51,3%)	14 (41,2%)
III	53 (48,1%)	33 (43,4%)	20 (58,8%)
IV	1 (0,9%)	1 (1,3%)	0

Dane kliniczne pacjentów włączonych do badania z podziałem, względem przeżycia w trakcie obserwacji, przedstawiono w tabeli 6.

W podgrupie pacjentów, którzy przeżyli okres obserwacji średni wiek badanych wynosił 52,6 lata, większość stanowili mężczyźni (89,5%). Średnie BMI wynosiło 27,9 kg/m². Ponad połowa (55,3%) znajdowała się w I lub II klasie klinicznego zaawansowania choroby według NYHA. Kardiomiopatia rozstrzeniowa była przyczyną niewydolności serca w 54% przypadków, natomiast choroba niedokrwienna serca w 45%. Wśród chorób towarzyszących w wywiadzie najczęściej występowało nadciśnienie tętnicze 42,1%, następnie cukrzyca typu II u 23,7% oraz choroby tarczycy 14,5%. Nadkomorową arytmie (migotanie przedsionków) rozpoznawaną kiedykolwiek stwierdzono w 31,6% przypadków, z czego utrwalone AF u 13,2%. Przy włączeniu do badania u 61,8% chorych obserwowano rytm zatokowy w badaniu elektrokardiograficznym. Palenie papierosów w przeszłości deklarowało 52,6% badanych, natomiast palenie papierosów obecnie 13,2% pacjentów. Wszyscy pacjenci otrzymywali optymalne leczenie farmakologiczne: ACEI/ARB przyjmowało 93,4%, beta-adrenolityki 100% i MRA 82,9%. Urządzenia wszczepialne stwierdzono u 79% pacjentów, w tym u 50% wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ang. implantable cardioverter - defibrillator, ICD) oraz u 29% stymulator resynchronizujący z funkcją kardiowertera-defibrylatora (ang. cardiac resynchronization therapy defibrillator, CRT-D).

Z kolei w grupie osób zmarłych w trakcie obserwacji średni wiek badanych wynosił 54,1 lata, większość grupy stanowili mężczyźni (91,2%). Średnie BMI wynosiło 28,7 kg/m². Większość chorych (58,8%) znajdowała się w III klasie klinicznego zaawansowania choroby według NYHA. Choroba niedokrwienna serca była przyczyną niewydolności serca w 65% przypadków, natomiast kardiomiopatia rozstrzeniowa w 29%. Wśród chorób towarzyszących najczęściej obserwowano nadciśnienie tętnicze 50%, następnie cukrzyca typu II oraz choroby tarczycy po 29,4%. Kiedykolwiek rozpoznane migotanie przedsionków stwierdzono 44,1% pacjentów, jednak przy włączeniu do badania 61,8% chorych z tej grupy obserwowano rytm zatokowy. Palenie papierosów kiedykolwiek deklarowało 70,6%, natomiast czynnymi palaczami było 11,8% analizowanej grupy. Wszyscy pacjenci byli leczeni optymalnie: ACEI/ARB przyjmowało 91,2%, beta-adrenolityki 94,1%, MRA 97,1%. Urządzenia wszczepialne stwierdzono u 89% pacjentów, w tym 68% ICD oraz 21% CRT-D.

Analiza porównawcza danych demograficznych i klinicznych w poszczególnych podgrupach wykazała brak istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem płci i wieku, a także klasą klinicznego zaawansowania choroby według NYHA i długością trwania choroby. Wykazano natomiast istotne różnice dla ciśnienia tętniczego, niższe wartości zarówno skurczowego (102,9±12,6 vs. 110,8±15,9; p=0,0182), jak i rozkurczowego (ang. diastolic blood pressure, DBP) (67,2±8,2 vs. 72±9,5; p=0,0189), obserwowano w podgrupie pacjentów zmarłych. Grupy różniły się istotnie także pod względem etiologii niewydolności serca. W podgrupie osób żyjących istotnie częściej obserwowano jako przyczynę kardiomiopatię rozstrzeniową (54% vs. 29%), natomiast wśród osób zmarłych częstszą przyczyną niewydolności serca była choroba niedokrwienna serca (65% vs. 45%; p=0,0353).

W zakresie stosowanej farmakoterapii pacjenci, którzy nie przeżyli obserwacji w istotnie mniejszym odsetku nie otrzymywali leczenia beta-adrenolitykiem (p=0,0328). U dwóch pacjentów z uwagi na znaczne zaawansowanie niewydolności serca i złą tolerancję leku odstawiono leczenie beta-adrenolitykiem. Równocześnie osoby z tej grupy w istotnie większym odsetku przyjmowały MRA (p=0,0394), było to związane z hiperkaliemią u osób z grupy żyjących i koniecznością odstawienia leku.

W zakresie pozostałych parametrów klinicznych nie obserwowano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 6. Charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów z uwzględnieniem podziału na grupy

Zmienna	Cała populacja (n=110)	Grupa żyjących (n=76)	Grupa zmarłych (n=34)	p dla grupy żyjących vs. zmarłych
Wiek [lata]	53,1±11,4	52,6±11,7	54,1±10,8	0,7500
Płeć męska	90,0%	89,5%	91,2%	0,7832
BMI [kg/m ²]	28,2±4,5	27,9±4,8	28,7±4,0	0,3099
SBP [mmHg]	108,0±15,0	110,8±15,9	102,9±12,6	0,0182
DBP [mmHg]	70,0±9,0	72,0±9,5	67,2±8,2	0,0189
Długość trwania choroby (mies.)	95,0±86,0	96,2±95,0	94,7±64,0	0,4687
NYHA	2,4±0,6	2,4±0,6	2,6±0,5	0,2142
Etiologia HF - CAD	51%	45%	65%	0,0353
Etiologia HF - DCM	46%	54%	29%	0,0353
ICD	56%	50%	68%	0,3541
CRT-D	26%	29%	21%	0,3541
SR*	61,8%	61,8%	61,8%	0,6284
AF*	16,4%	14,0%	21,0%	0,6284
AF napadowe**	20,0%	18,4%	23,5%	0,4236
AF utrwalone**	15,5%	13,2%	20,6%	0,4236
Nadciśnienie tętnicze	44,6%	42,1%	50,0%	0,4413
Cukrzyca typu II	25,5%	23,7%	29,4%	0,6640
Choroby tarczycy	19,1%	14,5%	29,4%	0,0654
POCHP	12,7%	13,2%	11,8%	0,8394
Palenie obecnie	12,7%	13,2%	11,8%	0,8326
Palenie w przeszłości	54,6%	52,6%	58,8%	0,8326
Beta-adrenolityk	98,2%	100,0%	94,1%	0,0328
ACE-I	82,7%	84,2%	79,4%	0,5383
ARB	10,0%	9,2%	11,8%	0,6798
MRA	87,3%	82,9%	97,1%	0,0394
Diuretyk pętlowy	90,0%	88,2%	94,1%	0,3356

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index); SBP - skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. systolic blood pressure); DBP - rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. diastolic blood pressure); NYHA – klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association; HF - niewydolność serca (ang. heart failure); CAD - choroba niedokrwienna serca (ang. coronary artery disease); DCM - kardiomiopatia rozstrzeniowa (ang. dilated cardiomyopathy); ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ang. implantable cardioverter-defibrillator); CRT-D – stymulator resynchronizujący z funkcją defibrylacji (ang. cardiac resynchronization therapy defibrillator); SR – rytm zatokowy (ang. sinus rhythm); AF – migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation); POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc; ACE-I – inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors); ARB – bloker receptora angiotensynowego (ang. angiotensin II receptor blocker); MRA – antagonist receptoru mineralokortykoidowego (ang. mineralocorticoid receptor antagonist). * przy włączeniu do badania, ** rozpoznawane kiedykolwiek w przeszłości

4.1.2 Analiza porównawcza wybranych parametrów laboratoryjnych w poszczególnych podgrupach

Wykonano analizę porównawczą wybranych parametrów laboratoryjnych i wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w zakresie parametrów zapalnych. Stężenie białka CRP ($7,0 \pm 9,0$ mg/mL vs. $3,3 \pm 7,2$ mg/mL; $p=0,0002$), ogólna liczba leukocytów ($8,1 \pm 2,1$ $10^9/L$ vs. $7,4 \pm 1,9$ $10^9/L$; $p=0,0463$), neutrofili ($5,4 \pm 1,7$ $10^9/L$ vs. $4,7 \pm 1,5$ $10^9/L$; $p=0,0217$) oraz monocytów ($0,6 \pm 0,2$ $10^9/L$ vs. $0,5 \pm 0,2$ $10^9/L$; $p=0,0003$) były istotnie statystycznie wyższe w podgrupie zmarłych pacjentów.

Również zaobserwowano istotnie wyższe stężenia peptydów natriuretycznych w podgrupie zmarłych pacjentów w stosunku do grupy żyjących. Średnie stężenia dla peptydu natriuretycznego typu B (ang. B-type natriuretic peptide, BNP) wynosiły $504,1 \pm 390,2$ pg/mL vs. $404,6 \pm 615,7$ pg/mL ($p=0,0028$) natomiast dla N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (ang. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, NT-proBNP) $2578,3 \pm 2249,2$ pg/mL vs. $2114,5 \pm 4320,1$ pg/mL ($p=0,0014$). Również wskaźnik rozkładu objętości erytrocytów (ang. red cell distribution width, RDW) był istotnie wyższy ($p=0,0115$) w tej podgrupie. Natomiast stężenie sodu ($p=0,0371$) oraz albumin ($p=0,0144$) było istotnie statystycznie niższe w tej populacji chorych.

Dane przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Charakterystyka porównawcza wybranych parametrów laboratoryjnych w poszczególnych podgrupach

Zmienna	Cała populacja (n=110)	Grupa żyjących (n=76)	Grupa zmarłych (n=34)	p dla grupy żyjących vs. zmarłych
sST2 [ng/ml]	45,5±40,8	38,8±32,0	60,5±53,3	0,0029
WBC [10e9/L]	7,6±2,0	7,4±1,9	8,1±2,1	0,0463
RBC [10e12/L]	4,8±0,5	4,8±0,4	4,7±0,6	0,3288
HGB [mmol/L]	8,9±0,8	9±0,7	8,9±0,8	0,5343
RDW [%]	15,2±4,2	14,7±1,6	16,5±7,0	0,0115
PLT [10e9/L]	201,9±52,8	201±52,4	203,7±54,4	0,7451
Neutrofile [10e9/L]	4,9±1,6	4,7±1,5	5,4±1,7	0,0217
Limfocyty [10e9/L]	1,7±0,6	1,8±0,6	1,6±0,6	0,0501
Monocyty [10e9/L]	0,5±0,2	0,5±0,2	0,6±0,2	0,0003
OB [mm/h]	9,5±10,2	8,0±8,1	13,0±13,4	0,1005
CRP [mg/L]	4,5±7,9	3,3±7,2	7,0±9,0	0,0002
Kreatynina [umol/L]	103,0±24,1	100,6±23,4	108,4±25,0	0,1208
Mocznik [mmol/L]	6,8±2,6	6,5±2,5	7,4±2,9	0,1507
Kwas moczowy [umol/L]	423,2±108,5	414,2±105,0	443,2±115,1	0,3484
Sód [mmol/L]	139,3±2,7	139,7±2,3	138,4±3,3	0,0371
Potas [mmol/L]	4,4±2,0	4,6±2,4	4,2±0,5	0,2166
Glukoza na czczo [mmol/L]	6,5±2,4	6,4±2,3	6,7±2,7	0,2859
ALT [U/L]	42,7±25,5	44,1±28,1	39,6±18,3	0,6315
AST [U/L]	32,7±15,5	33,1±17,9	31,9±7,8	0,2239
GGTP [U/L]	140,7±207,0	124,4±192,2	178,6±239,6	0,1324
Bilirubina [umol/L]	16,5±12,6	14,6±9,1	20,9±18,0	0,3667
BNP [pg/mL]	435,3±555,9	404,6±615,7	504,1±390,2	0,0028
NT-proBNP [pg/mL]	2257,9±3797,3	2114,5±4320,1	2578,3±2249,2	0,0014
Białko całkowite [g/L]	74,1±8,8	73,8±10,0	74,9±5,5	0,6366
Albuminy [g/L]	40,8±3,2	41,4±3,3	39,4±2,6	0,0144
TSH [uIU/mL]	2,0±1,7	1,9±1,6	2,0±1,9	0,8595

sST2 – rozpuszczalna forma białka ST2 (ang. supression of tumorigenicity); WBC – krwinki białe, leukocyty (ang. white blood cells); RBC - krwinki czerwone, erytrocyty (ang. red blood cells); HGB – hemoglobina (ang. hemoglobin); RDW - rozpiętość rozkładu objętości erytrocytów (ang. red blood cell distribution width); PLT – płytki krwi (ang. platelets); OB - Odczyn Biernackiego; CRP – białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein); ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; GGTP - gamma-glutamylotranspeptydaza; BNP – peptyd natriuretyczny typu B (ang. B-type natriuretic peptide); NT-proBNP - N-końcowy fragment (pro) peptydu natriuretycznego typu B (ang. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide); TSH - hormon tyreotropowy, tyreotropina.

4.1.3 Analiza porównawcza wybranych parametrów echokardiograficznych w poszczególnych podgrupach

Średnia frakcja wyrzucania lewej komory w grupie chorych, którzy przeżyli okres obserwacji wynosiła $23,9\% \pm 8,2\%$, średni wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (ang. left ventricular enddiastolic diameter, LVEDD) $71,9 \pm 9,3$ mm. W zakresie parametrów echokardiograficznych statystycznie istotne różnice wykazano dla wymiarów lewego przedsionka (ang. ang. left atrium diameter, LAD) i prawej komory (ang. right ventricular diameter, RVD). U pacjentów z grupy zmarłych w trakcie obserwacji zaobserwowano istotnie większe wymiary LAD ($54,6 \pm 8,6$ mm; $p=0,0478$) oraz RVD ($37,7 \pm 8,4$ mm; $p=0,0241$). Grupy różniły się istotnie pod względem niedomykalności zastawki mitralnej ($p=0,0028$) oraz trójdzielnej ($p=0,0015$), które były bardziej zaawansowane w grupie zmarłych pacjentów. Również w tej grupie zaobserwowano wyższe wartości skurczowego ciśnienia w prawej komorze (ang. right ventricular systolic pressure, RVSP) ($48,3 \pm 18,5$ mmHg; $p=0,0115$). Wyniki zaprezentowano w tabeli 8.

Tabela 8. Charakterystyka porównawcza wybranych parametrów echokardiograficznych w poszczególnych podgrupach.

Zmienna	Cała populacja (n=110)	Grupa żyjących (n=76)	Grupa zmarłych (n=34)	p dla grupy żyjących vs. zmarłych
LVEF [%]	$23,3 \pm 7,9$	$23,9 \pm 8,2$	$21,8 \pm 7,2$	0,2071
LVEDD [mm]	$72,1 \pm 9,4$	$71,9 \pm 9,3$	$72,5 \pm 10,0$	0,8646
LAD [mm]	$52,3 \pm 8,9$	$51,2 \pm 8,9$	$54,6 \pm 8,6$	0,0478
RVD [mm]	$35,3 \pm 6,7$	$34,2 \pm 5,6$	$37,7 \pm 8,4$	0,0241
LVPW [mm]	$9,6 \pm 1,3$	$9,6 \pm 1,3$	$9,7 \pm 1,5$	0,8143
IVS [mm]	$9,8 \pm 1,5$	$9,7 \pm 1,5$	$9,9 \pm 1,5$	0,8646
Ao [mm]	$33,5 \pm 4,4$	$33,9 \pm 3,9$	$32,8 \pm 5,4$	0,1507
MR	$1,6 \pm 0,6$	$1,5 \pm 0,6$	$1,9 \pm 0,5$	0,0028
TR	$1,3 \pm 0,6$	$1,1 \pm 0,6$	$1,6 \pm 0,7$	0,0015
RVSP [mmHg]	$41,7 \pm 16,3$	$38,2 \pm 14,1$	$48,3 \pm 18,5$	0,0115

LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction); LVEDD – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (ang. left ventricular enddiastolic diameter); LAD – wymiar lewego przedsionka (ang. left atrium diameter); RVD – wymiar prawej komory (ang. right ventricular diameter); LVPW – wymiar tylnej ściany lewej komory (ang. left ventricular posterior wall); IVS – wymiar przegrody międzykomorowej (ang. intraventricular septum); Ao – aorta; MR - niedomykalność mitralna (ang. mitral regurgitation); TR - niedomykalność trójdzielna (ang. tricuspid regurgitation); RVSP – ciśnienie skurczowe w prawej komorze (ang. right ventricular systolic pressure).

4.1.4 Analiza porównawcza wybranych parametrów badania spiroergometrycznego w poszczególnych podgrupach

Badanie spiroergometryczne wykonano u wszystkich pacjentów. Średnie szczytowe zużycie tlenu w grupie osób, które przeżyły obserwację wynosiło $18,3 \pm 5,3$ ml/kg/min, natomiast w grupie osób zmarłych $15,2 \pm 4,3$ ml/kg/min ($p=0,0024$). Parametry badania spiroergometrycznego u chorych różniły się istotnie w zakresie PETCO₂ oraz wartości wskaźnika wzmożonej wentylacji wysiłkowej (VE/VCO₂ slope). Dla PETCO₂ zauważono istotnie niższe wartości w grupie osób zmarłych ($31,4 \pm 5,3$ mmHg vs. $33,8 \pm 6,5$ mmHg; $p=0,0475$). W tej samej podgrupie stwierdzono istotnie wyższe wartości VE/VCO₂ slope ($35,2 \pm 7,4$ vs. $32 \pm 7,4$; $p=0,0417$).

Pacjenci z grupy osób, które przeżyły obserwację osiągnęli istotnie statystycznie wyższe maksymalne ciśnienie skurczowe (SBP max) podczas wykonywanego testu spiroergometrycznego (123 ± 28 mmHg vs. 141 ± 26 mmHg; $p=0,0065$). Dodatkowo można było zauważyć tendencję do wyższych ciśnień w spoczynku oraz przy maksymalnym wysiłku w tej grupie chorych, jednak dla tych parametrów nie wykazano istotności statystycznej.

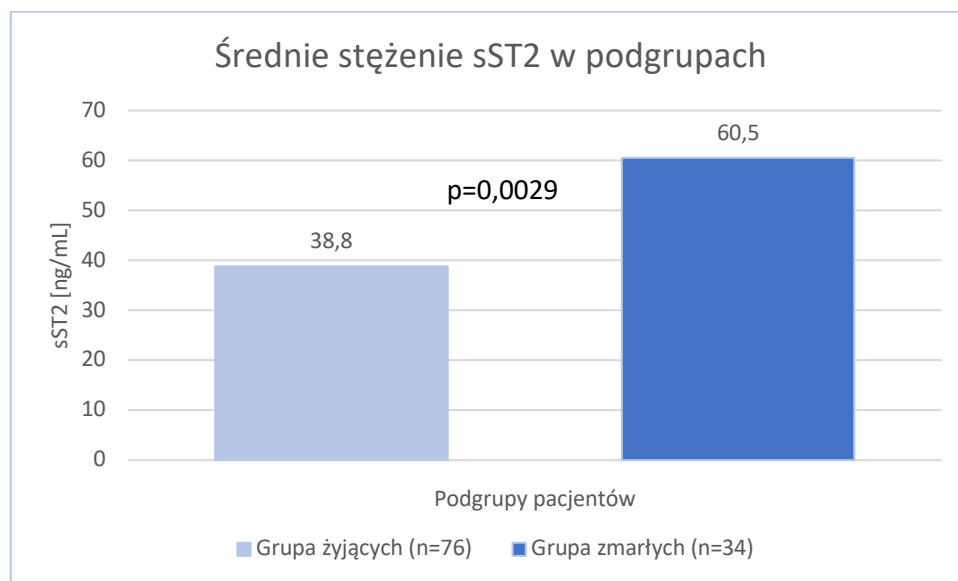
Wyniki zaprezentowano w tabeli 9.

Tabela 9. Charakterystyka porównawcza wybranych parametrów badania spiroergometrycznego w poszczególnych podgrupach

Zmienna	Cała populacja (n=110)	Grupa żyjących (n=76)	Grupa zmarłych (n=34)	p dla grupy żyjących vs. zmarłych
FVC [L]	3,7±0,9	3,8±1,0	3,5±0,8	0,1381
FEV1 [L]	2,8±0,8	2,9±0,8	2,6±0,6	0,1060
FEV1/FVC	74,9±10,2	75,1±10,9	74,4±8,7	0,6284
Peak VO ₂ [ml/kg/min]	17,4±5,2	18,3±5,3	15,2±4,3	0,0024
Peak VO ₂ [L/min]	1,5±0,5	1,6±0,6	1,3±0,4	0,0069
Peak VO ₂ [% wartości należnej]	54,3±16,1	56,7±14,9	49±17,5	0,0061
VE/VCO ₂ slope	33±7,5	32±7,4	35,2±7,4	0,0417
PETCO ₂ [mmHg]	33±6,2	33,8±6,5	31,4±5,3	0,0475
VE	58,7±16,3	60,9±18,2	53,9±9,9	0,0643
Puls tlenowy [VO ₂ max/HR]	13,6±7,7	13,3±3,7	14,3±12,7	0,1468
HR spoczynek	79±13	79±13	78±13	0,8599
HR max	120±25	123±27	113±20	0,0726
SBP spoczynek	111±17	112±18	109±14	0,1798
DBP spoczynek	69±9	69±9	67±9	0,2918
SBP max	136±28	141±26	123±28	0,0065
DBP max	77±10	79±9	75±10	0,0683

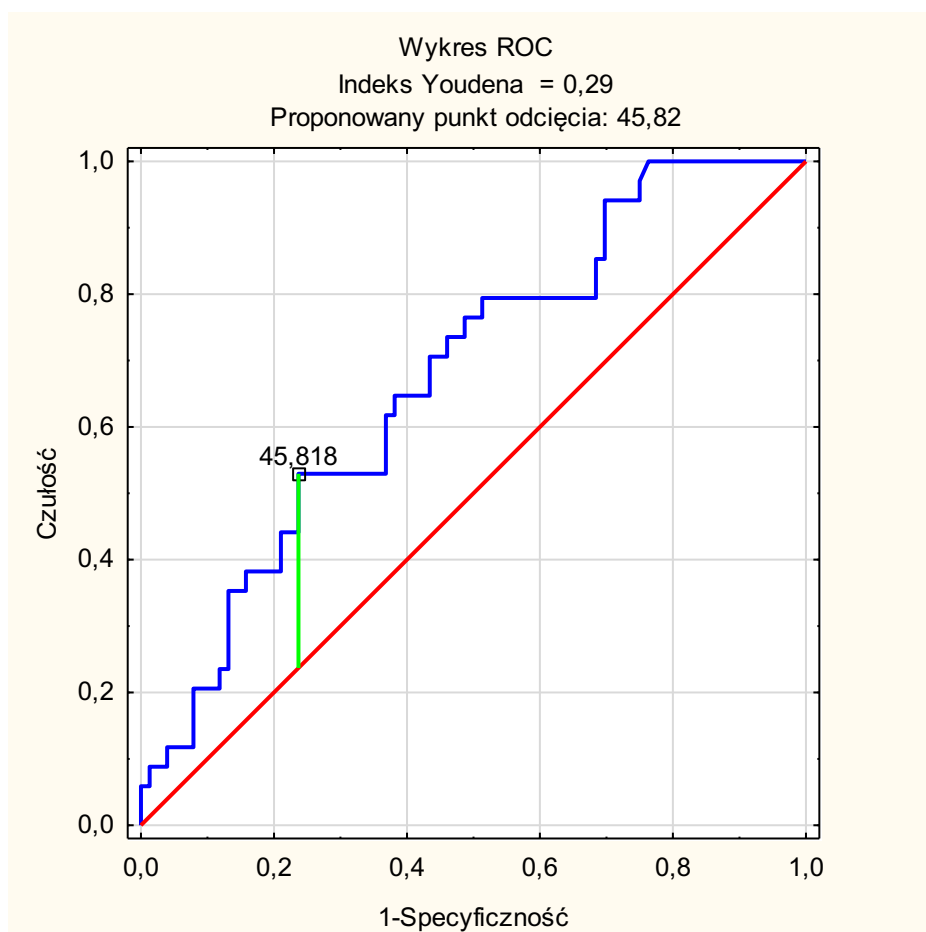
FVC – natężona pojemność życiowa płuc (ang. forced vital capacity); FEV1 – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in one second); FEV1/FVC - wskaźnik Tiffeneau; Peak VO₂ – szczytowe zużycie tlenu; VE/VCO₂ slope – wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej; PETCO₂ – ciśnienie końcowowydechowe dwutlenku węgla (ang. partial pressure of end-tidal carbon dioxide); VE - wentylacja minutowa (ang. minute ventilation); HR spoczynek - częstość rytmu serca w spoczynku; HR max - częstość rytmu serca podczas maksymalnego wysiłku; SBP spoczynek - wartość ciśnienia skurczowego w spoczynku; DBP spoczynek - wartość ciśnienia rozkurczowego w spoczynku; SBP max - wartość ciśnienia skurczowego podczas maksymalnego wysiłku; DBP max - wartość ciśnienia rozkurczowego podczas maksymalnego wysiłku.

4.2 Ocena stężenia sST2



Rycina 3. Średnie stężenie sST2 w podgrupach pacjentów

U wszystkich pacjentów oznaczono stężenie białka sST2. Średnie stężenie białka sST2 w całej badanej populacji wynosiło $45,5 \pm 40,8$ ng/ml. Obserwowano istotnie niższe stężenia sST2 w grupie osób żyjących w stosunku do grupy osób zmarłych ($38,8 \pm 32,0$ ng/ml vs. $60,5 \pm 53,3$ ng/ml; $p=0,0029$). Średnie stężenie sST2 w poszczególnych podgrupach zostało przedstawione na rycinie 3. Na podstawie zebranych danych wyznaczono krzywą ROC oraz proponowany punkt odcięcia dla sST2 na poziomie 45,818 pg/ml (ryc. 4) dla przewidywania zgonu ze specyficznością 76% oraz czułością 53% (AUC 0,676, $p=0,0009$). Według wyznaczonego punktu podzielono badaną populację na dwie grupy w zależności od stężenia sST2, za który przyjęto wartość 45,8 pg/mL.



Rycina 4. Wartość diagnostyczna białka sST2 w przewidywaniu zgonu - krzywa ROC (Receiver Operator Characteristic)

Wartość optymalnego punktu odcięcia – 45,818 ng/mL.

4.3 Charakterystyka badanych grup w zależności od zbadanego stężenia białka sST2

4.3.1 Dane demograficzne i kliniczne analizowanych grup w zależności od stężenia sST2

W tabeli 10 przedstawiono dane demograficzne oraz kliniczne pacjentów w analizowanych podgrupach w zależności od wyznaczonego punktu odcięcia jakim jest stężenie białka sST2 równe 45,8 ng/ml. Grupy nie różniły się pod względem wieku, płci, etologii niewydolności serca oraz czasu trwania choroby. Zaobserwowano różnicę w wartościach BMI, które było istotnie niższe ($26,6 \pm 3,7$ kg/m²; $p=0,0146$) w grupie ze stężeniem sST2 > 45,8 ng/ml. Podgrupy różniły się istotnie także pod względem wartości ciśnienia rozkurczowego ($p=0,0090$), niższe wartości obserwowano u pacjentów z wyższym stężeniem sST2. Zauważono również tendencję do niższego ciśnienia skurczowego w tej grupie pacjentów, jednak bez istotności statystycznej. U osób z populacji z niższą wartością sST2 istotnie częściej stwierdzano rytm zatokowy, natomiast u chorych z wyższymi wartościami sST2 istotnie częściej występowało migotanie przedsionków przy przyjęciu do szpitala ($p=0,0039$). Podgrupy były jednorodne pod względem chorób towarzyszących oraz stosowanego leczenia niewydolności serca.

Tabela 10. Charakterystyka porównawcza wybranych parametrów demograficznych oraz klinicznych w podgrupach

Zmienna	Grupa sST2≤45,8 (n=74)	Grupa sST2>45,8 (n=36)	p
Wiek [lata]	53,0±11,7	53,4±11,0	0,7488
Płeć męska	89,2%	91,7%	0,6844
BMI [kg/m ²]	28,9±4,8	26,6±3,7	0,0146
SBP [mmHg]	110,1±16,3	104,9±12,6	0,1808
DBP [mmHg]	72,2±9,5	66,9±8,1	0,0090
Długość trwania choroby (mies.)	101,5±92,1	83,7±72,7	0,5155
NYHA	2,4±0,6	2,6±0,5	0,2164
Etiologia HF - CAD	49%	56%	0,2950
Etiologia HF - DCM	50%	39%	0,2950
ICD	59%	41%	0,1359
CRT-D	83%	17%	0,1359
SR*	62,2%	61,1%	0,0039
AF*	9,5%	30,6%	0,0039
AF napadowe**	20,3%	10,8%	0,1471
AF utrwalone**	19,4%	25,0%	0,1471
Nadciśnienie tętnicze	47,3%	38,9%	0,4050
Cukrzyca typu II	21,6%	33,3%	0,3411
Choroby tarczycy	17,6%	22,2%	0,5600
POChP	12,2%	13,9%	0,7987
Palenie obecnie	10,8%	16,7%	0,5877
Palenie w przeszłości	54,1%	55,6%	0,5877
Beta-adrenolityk	98,7%	97,2%	0,5993
ACE-I	82,4%	83,3%	0,9066
ARB	12,2%	5,6%	0,2784
MRA	86,5%	88,9%	0,7227
Diuretyk pętlowy	89,2%	91,7%	0,6844

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index); SBP - skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. systolic blood pressure); DBP - rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. diastolic blood pressure); NYHA – klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association; HF - niewydolność serca (ang. heart failure); CAD - choroba niedokrwienna serca (ang. coronary artery disease); DCM - kardiomiopatia rozstrzeniowa (ang. dilated cardiomyopathy); ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ang. implantable cardioverter-defibrillator); CRT-D – stymulator resynchronizujący z funkcją defibrylacji (ang. cardiac resynchronization therapy defibrillator); SR – rytm zatokowy (ang. sinus rhythm); AF – migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation); POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc; ACE-I – inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors); ARB – bloker receptora angiotensynowego (ang. angiotensin II receptor blocker); MRA – antagonist receptoru mineralokortykoidowego (ang. mineralocorticoid receptor antagonist).

* przy włączeniu do badania, ** rozpoznawane kiedykolwiek w przeszłości

4.3.2 Wybrane parametry laboratoryjne analizowanych grup w zależności od stężenia sST2

Analizowane grupy różniły się istotnie pod względem wartości parametrów zapalnych. U pacjentów ze stężeniem sST2 > 45,8 pg/ml stwierdzono istotnie wyższe wartości WBC ($8,3 \pm 2,0$ vs. $7,3 \pm 1,9$; $p=0,0020$), neutrofilii ($p=0,0005$), monocytów ($p=0,0016$) oraz CRP ($p<0,001$) w porównaniu do osób z niższym stężeniem białka sST2. W podgrupie pacjentów ze stężeniem sST2 > 45,8 pg/ml obserwowano istotnie niższe wartości stężenia sodu w porównaniu do podgrupy z niższymi wartościami sST2 ($137,9 \pm 3,2$ vs. $140,0 \pm 2,1$; $p=0,0005$).

Badane grupy różniły się także pod względem wartości testów czynnościowych wątroby. W grupie, która osiągnęła wartość sST2 > 45,8 pg/ml AST wynosił $35,3 \pm 15,9$ U/L w porównaniu do $31,4 \pm 15,2$ U/L – w grupie ze stężeniem sST2 ≤ 45,8 pg/mL ($p=0,0448$). Dla gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) były to wartości odpowiednio: $231,1 \pm 303,9$ U/L vs. $84,4 \pm 72,9$ U/L ($p=0,0227$).

Istotne różnice pomiędzy grupami dotyczyły również wartości stężenia peptydów natriuretycznych. Istotnie wyższe wartości BNP oraz NT-proBNP obserwowano u chorych z wyższymi wartościami sST2. Dla BNP były to wartości odpowiednio $740,8 \pm 779,5$ pg/mL vs. $286,7 \pm 318,9$ pg/mL ($p<0,001$) oraz dla NT-proBNP $3862,9 \pm 5909,3$ pg/mL vs. $1477,0 \pm 1702,8$ pg/mL ($p<0,001$).

Wyniki przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11. Charakterystyka parametrów laboratoryjnych w zależności od stężenia sST2

Zmienna	Grupa sST2≤45,8 (n=74)	Grupa sST2>45,8 (n=36)	p
WBC [10e9/L]	7,3±1,9	8,3±2,0	0,0020
RBC [10e12/L]	4,7±0,4	4,8±0,6	0,9368
HGB [mmol/L]	9,0±0,7	8,9±0,8	0,2094
RDW [%]	15,0±4,9	15,8±1,7	0,0001
PLT [10e9/L]	197,8±51,2	210,3±55,7	0,2437
Neutrofile [10e9/L]	4,6±1,5	5,6±1,5	0,0005
Limfocyty [10e9/L]	1,8±0,6	1,6±0,6	0,0826
Monocyty [10e9/L]	0,5±0,1	0,6±0,3	0,0016
OB [mm/h]	8,2±7,3	12,4±14,4	0,4220
CRP [mg/L]	2,6±3,1	8,2±12,4	<0,001
Kreatynina [umol/L]	101,2±25,0	106,7±21,9	0,2872
Mocznik [mmol/L]	6,7±2,6	7,1±2,7	0,4993
Kwas moczowy [umol/L]	408,2±93,1	454,0±130,9	0,1243
Sód [mmol/L]	140,0±2,1	137,9±3,2	0,0005
Potas [mmol/L]	4,6±2,4	4,2±0,6	0,1958
Glukoza na czczo [mmol/L]	6,5±2,7	6,4±1,7	0,5155
ALT [U/L]	44,3±27,5	39,4±20,7	0,3590
AST [U/L]	31,4±15,2	35,3±15,9	0,0448
GGTP [U/L]	84,4±72,9	231,1±303,9	0,0227
Bilirubina [umol/L]	14,0±9,6	20,8±16,1	0,0530
BNP [pg/mL]	286,7±318,9	740,8±779,5	<0,001
NT-proBNP [pg/mL]	1477,0±1702,8	3862,9±5909,3	<0,001
Białko całkowite [g/L]	73,8±10,0	74,8±5,8	0,7760
Albuminy [g/L]	41,2±3,2	40,1±3,2	0,1131
TSH [uIU/mL]	1,9±1,7	2,0±1,8	0,9671

sST2 - rozpuszczalna forma białka ST2 (ang. supression of tumorigenicity); WBC – krwinki białe, leukocyty (ang. white blood cells); RBC - krwinki czerwone, erytrocyty (ang. red blood cells); HGB – hemoglobina (ang. hemoglobin); RDW - rozpiętość rozkładu objętości erytrocytów (ang. red blood cell distribution width); PLT – płytki krwi (ang. platelets); OB - Odczyn Biernackiego; CRP – białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein); ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; GGTP - gamma-glutamylotranspeptydaza; BNP – peptyd natriuretyczny typu B (ang. B-type natriuretic peptyde); NT-proBNP - N-końcowy fragment (pro) peptydu natriuretycznego typu B (ang. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptyde); TSH - hormon tyreotropowy, tyreotropina.

4.3.3 Wybrane parametry echokardiograficzne w zależności od stężenia białka sST2

W analizie parametrów badania echokardiograficznego statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami, w zależności od wartości białka sST2, obserwowano dla parametrów prawego serca. Stwierdzono istotnie wyższe wartości wymiaru prawej komory ($38,7 \pm 7,9$ vs. $33,6 \pm 5,4$; $p=0,0004$) oraz ciśnienia skurczowego w prawej komorze ($48,1 \pm 18,2$ vs. $38,4 \pm 14,3$; $p=0,0086$) w podgrupie z wyższym stężeniem białka sST2. Podgrupy różniły się istotnie także pod względem stopnia zaawansowania niedomykalności zastawek, zarówno mitralnej ($p=0,0021$) jak i trójdzielnej ($p=0,0012$). U chorych z wartościami $sST2 > 45,8$ pg/ml zaobserwowano bardziej zaawansowany stopień niedomykalności w porównaniu do drugiej podgrupy.

Wyniki zestawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Charakterystyka parametrów echokardiograficznych w zależności od stężenia sST2

Zmienna	Grupa $sST2 \leq 45,8$ (n=74)	Grupa $sST2 > 45,8$ (n=36)	p
LVEF [%]	$23,9 \pm 8,0$	$21,9 \pm 7,6$	0,2595
LVEDD [mm]	$72,4 \pm 9,6$	$71,4 \pm 9,1$	0,4872
LAD [mm]	$51,3 \pm 8,7$	$54,2 \pm 9,2$	0,1212
RVD [mm]	$33,6 \pm 5,4$	$38,7 \pm 7,9$	0,0004
LVPW [mm]	$9,7 \pm 1,3$	$9,5 \pm 1,3$	0,4675
IVS [mm]	$9,8 \pm 1,6$	$9,7 \pm 1,4$	0,7392
Ao [mm]	$33,7 \pm 4,1$	$33,2 \pm 5,0$	0,5238
MR	$1,5 \pm 0,6$	$1,9 \pm 0,4$	0,0021
TR	$1,1 \pm 0,6$	$1,6 \pm 0,6$	0,0012
RVSP [mmHg]	$38,4 \pm 14,3$	$48,1 \pm 18,2$	0,0086

LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction); LVEDD – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (ang. left ventricular enddiastolic diameter); LAD – wymiar lewego przedsionka (ang. left atrium diameter); RVD – wymiar prawej komory (ang. right ventricular diameter); LVPW – wymiar tylnej ściany lewej komory (ang. left ventricular posterior wall); IVS – wymiar przegrody międzykomorowej (ang. intraventricular septum); Ao – aorta; MR - niedomykalność mitralna (ang. mitral regurgitation); TR - niedomykalność trójdzielna (ang. tricuspid regurgitation); RVSP – ciśnienie skurczowe w prawej komorze (ang. right ventricular systolic pressure).

4.3.4 Wybrane parametry badania spiroergometrycznego w zależności od stężenia białka sST2

Zauważono istotnie niższą natężoną pojemność życiową ($3,4 \pm 0,7$ L vs. $3,9 \pm 1,0$ L; $p=0,0040$) oraz niższą natężoną objętość wydechową pierwszosekundową ($2,5 \pm 0,6$ L vs. $2,9 \pm 0,8$ L; $p=0,0265$) u pacjentów ze stężeniem białka sST2 $>45,8$ pg/ml niż w grupie osób ze stężeniem sST2 $\leq 45,8$ pg/ml. Podgrupa chorych z niższymi wartościami białka sST2 osiągnęła istotnie niższe wartości Peak VO₂ ($1,3 \pm 0,3$ L/min vs. $1,6 \pm 0,6$ L/min; $p=0,0030$) oraz pulsu tlenowego ($13,4 \pm 12,4$ vs. $13,7 \pm 3,8$; $p=0,0050$) w stosunku do podgrupy osób ze stężeniem sST2 $>45,8$ pg/ml. Różnice wykazano również w wartości wskaźnika wzmożonej wentylacji wysiłkowej (VE/VCO₂ slope) ($35,7 \pm 8,1$ vs. $31,6 \pm 6,9$; $p=0,0188$), które było istotnie wyższe u pacjentów z wyższym stężeniem sST2. Osoby z niższymi wartościami białka sST2 uzyskały statystycznie istotnie wyższe wartości ciśnienia końcowowydechowego dwutlenku węgla niż badani z drugiej podgrupy.

W analizie parametrów badania spiroergometrycznego zaobserwowano tendencje do uzyskiwania niższych wartości ciśnienia u pacjentów z podgrupy ze stężeniem sST2 $>45,8$ pg/ml, jednak bez istotności statystycznej.

Dane przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13. Charakterystyka parametrów spiroergometrycznych w zależności od stężenia sST2

Zmienna	Grupa sST2≤45,8 (n=74)	Grupa sST2>45,8 (n=36)	p
FVC [L]	3,9±1,0	3,4±0,7	0,0040
FEV1 [L]	2,9±0,8	2,5±0,6	0,0265
FEV1/FVC	74,6±9,6	75,4±11,5	0,9687
Peak VO ₂ [ml/kg/min]	18,1±5,5	15,8±4,1	0,0620
Peak VO ₂ [L/min]	1,6±0,6	1,3±0,3	0,0030
Peak VO ₂ [% wartości należnej]	56,5±16,0	49,5±15,2	0,0095
VE/VCO ₂ slope	31,6±6,9	35,7±8,1	0,0188
PETCO ₂ [mmHg]	34,6±5,8	29,7±6,0	<0,001
VE	59,2±17,5	57,7±13,6	0,7085
Puls tlenowy [VO ₂ max/HR]	13,7±3,8	13,4±12,4	0,0050
HR spoczynek	78±12	82±13	0,1549
HR max	121±25	118±26	0,4523
SBP spoczynek	111±18	111±13	0,6157
DBP spoczynek	69±10	68±8	0,4982
SBP max	139±24	128±33	0,1009
DBP max	79±9	75±10	0,0620

FVC – natężona pojemność życiowa płuc (ang. forced vital capacity); FEV1 – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in one second); FEV1/FVC – wskaźnik Tiffeneau; Peak VO₂ – szczytowe zużycie tlenu; VE/VCO₂ slope – wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej; PETCO₂ – ciśnienie końcowowydechowe dwutlenku węgla (ang. partial pressure of end-tidal carbon dioxide); VE – wentylacja minutowa (ang. minute ventilation); HR spoczynek – częstość rytmu serca w spoczynku; HR max – częstość rytmu serca podczas maksymalnego wysiłku; SBP spoczynek – wartość ciśnienia skurczowego w spoczynku; DBP spoczynek – wartość ciśnienia rozkurczowego w spoczynku; SBP max – wartość ciśnienia skurczowego podczas maksymalnego wysiłku; DBP max – wartość ciśnienia rozkurczowego podczas maksymalnego wysiłku.

4.4 Analiza czasu do wystąpienia punktu końcowego

Podczas obserwacji odległej, której mediana wynosiła 31,8 miesiąca (od 0,1 miesiąca do 50,9 miesiąca) zmarło 34 pacjentów. Mediana czasu obserwacji do osiągnięcia głównego punktu końcowego wynosiła 21,9 miesięcy. Złożony punkt końcowy w postaci zgonu, hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca, konieczności podania diuretyków dożylnie lub HTx osiągnęło łącznie 63 badanych (57,27%). W okresie obserwacji 50 pacjentów (45,5%) wymagało hospitalizacji bądź podania diuretyków dożylnie.

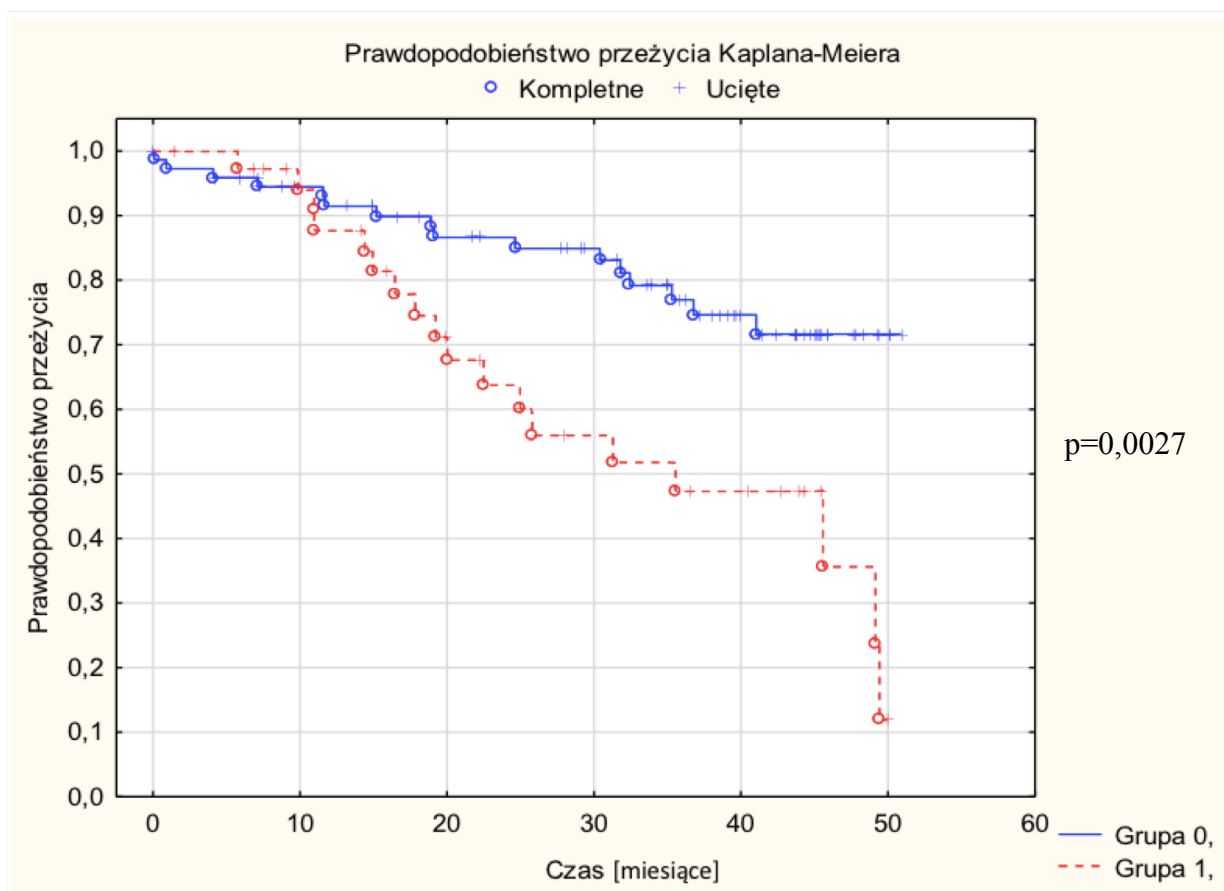
W tabeli 14 zaprezentowano procent populacji, który osiągnął punkt końcowy w postaci zgonu, zaostrzenia niewydolności serca, transplantacji serca oraz złożony punkt końcowy w całej grupie oraz z podziałem na podgrupy względem wyjściowego stężenia sST2.

Tabela 14. Odsetek pacjentów którzy osiągnęli punkt końcowy

Zmienna	Cała populacja	Grupa sST2≤45,8 (n=74)	Grupa sST2>45,8 (n=36)	p
Zgon	34 (30,9%)	16 (21,6%)	18 (50,0%)	0,0025
Złożony pkt końcowy	63 (57,3%)	36 (48,7%)	27 (75,0%)	0,0087
Hospitalizacja lub zaostrzenie HF	50 (45,5%)	29 (39,2%)	21 (58,3%)	0,0580
HTx	7 (6,4%)	5 (6,8%)	2 (5,6%)	0,8086

HF- niewydolność serca (ang. heart failure); HTx – przeszczepienie serca (ang. heart transplantation)

Prawdopodobieństwo wystąpienia głównego punktu końcowego w zależności od stężenia sST2 dla analizowanych podgrup chorych oszacowano za pomocą krzywych Kaplana-Meiera (ryc. 5). Wykres Kaplana-Meiera pokazuje graficznie, że prawdopodobieństwo przeżycia było istotnie większe w grupie chorych z niskim stężeniem sST2 w porównaniu do grupy z wysokimi wartościami sST2 ($p=0,0027$).

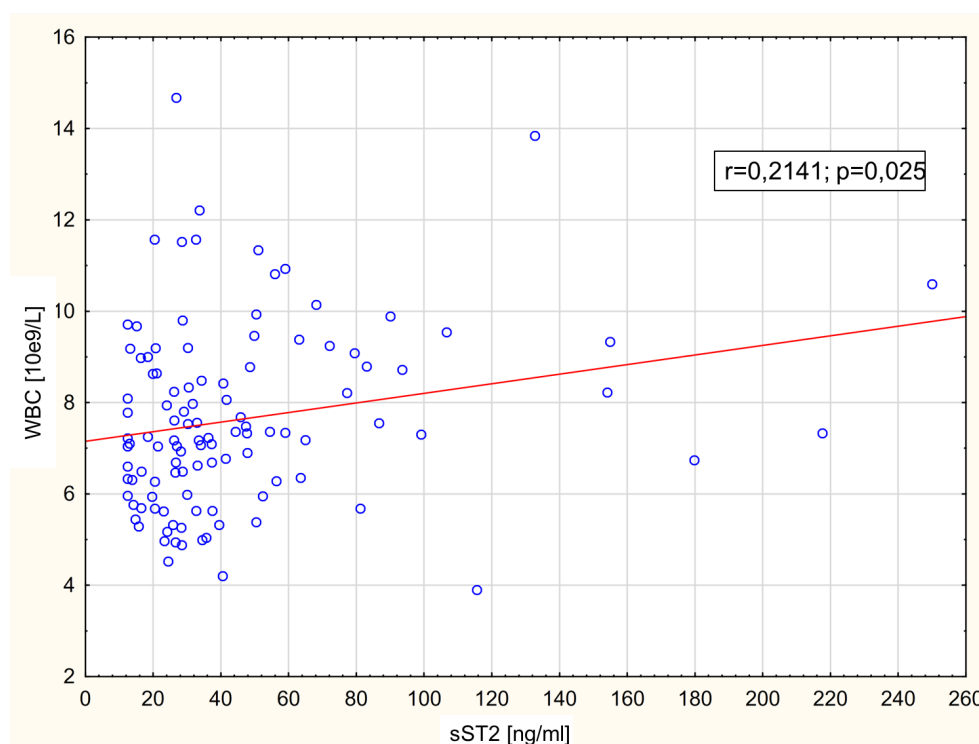


Rycina 5. Krzywe Kaplana-Meiera pokazujące czas do wystąpienia zgonu.
 Grupa 0 – pacjenci ze stężeniem $sST2 \leq 45,8$ pg/mL; Grupa 1 – pacjenci ze stężeniem $sST2 > 45,8$ pg/mL

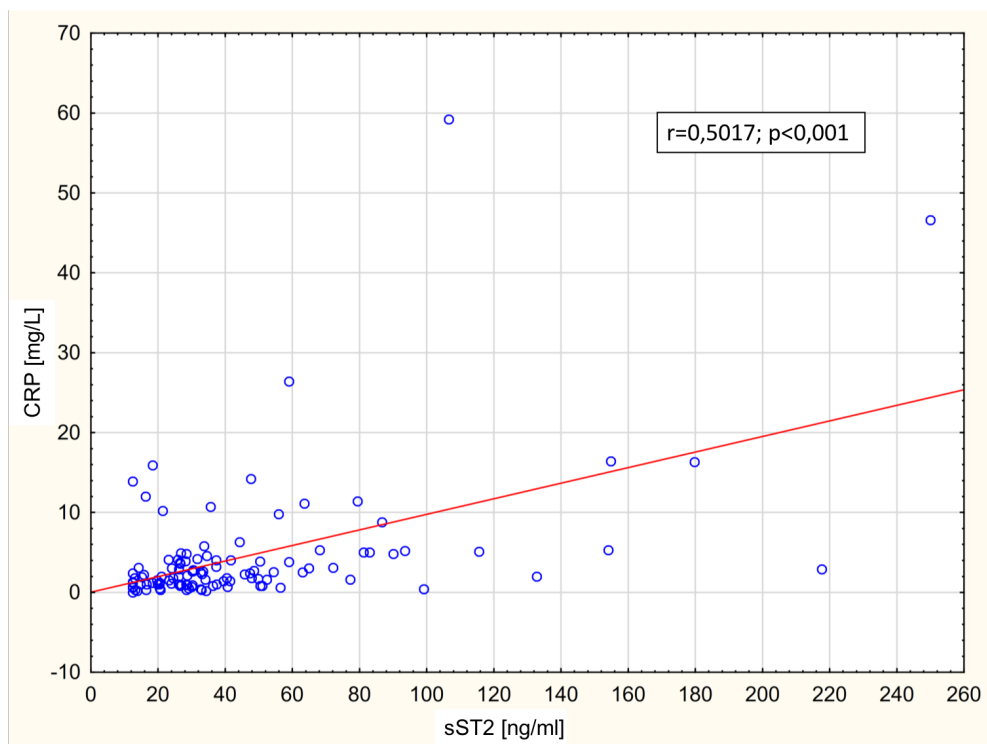
4.5 Analiza korelacji

Przeprowadzono analizę korelacji przy użyciu prostej korelacji liniowej w celu oceny związków pomiędzy parametrami, które wydają się istotne ze względu na stan kliniczny pacjenta.

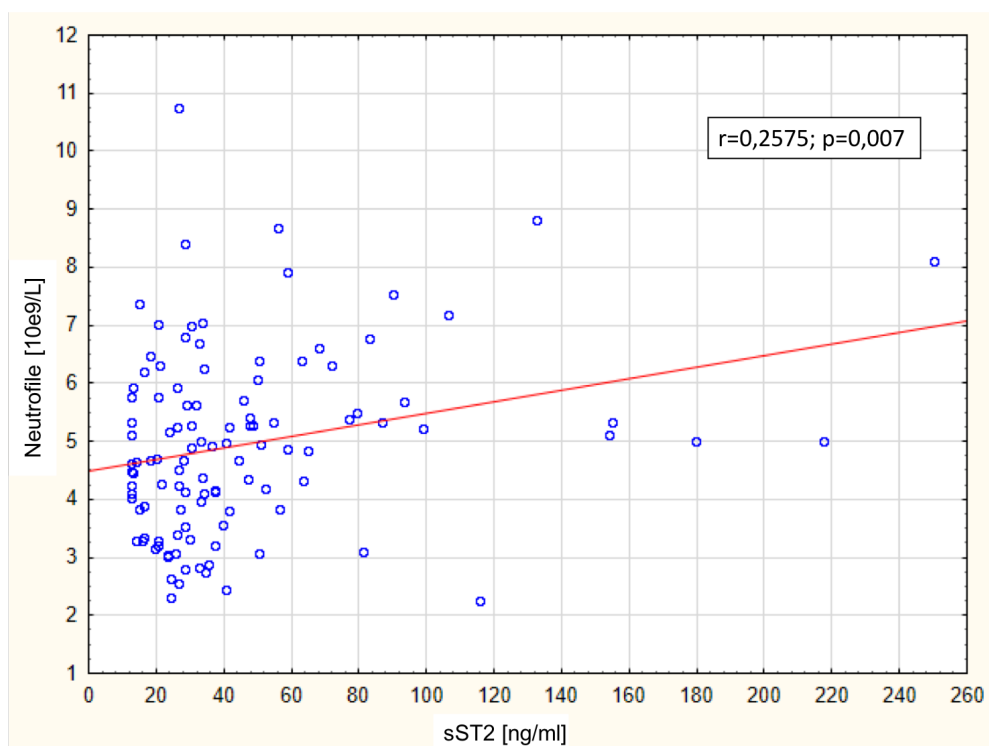
Szczególną uwagę poświęcono ocenie stężenia białka sST2 i jego związku z innymi parametrami zapalnymi, a także parametrami klinicznymi. Wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy stężeniem białka sST2 [ng/mL] a poziomem leukocytów ($r=0,2141$; $p=0,025$) (ryc. 6), CRP ($r=0,5017$; $p<0,001$) (ryc. 7), neutrofilii ($r=0,2575$; $p=0,007$) (ryc. 8) oraz monocytów ($r=0,5366$; $p<0,001$) (ryc. 9).



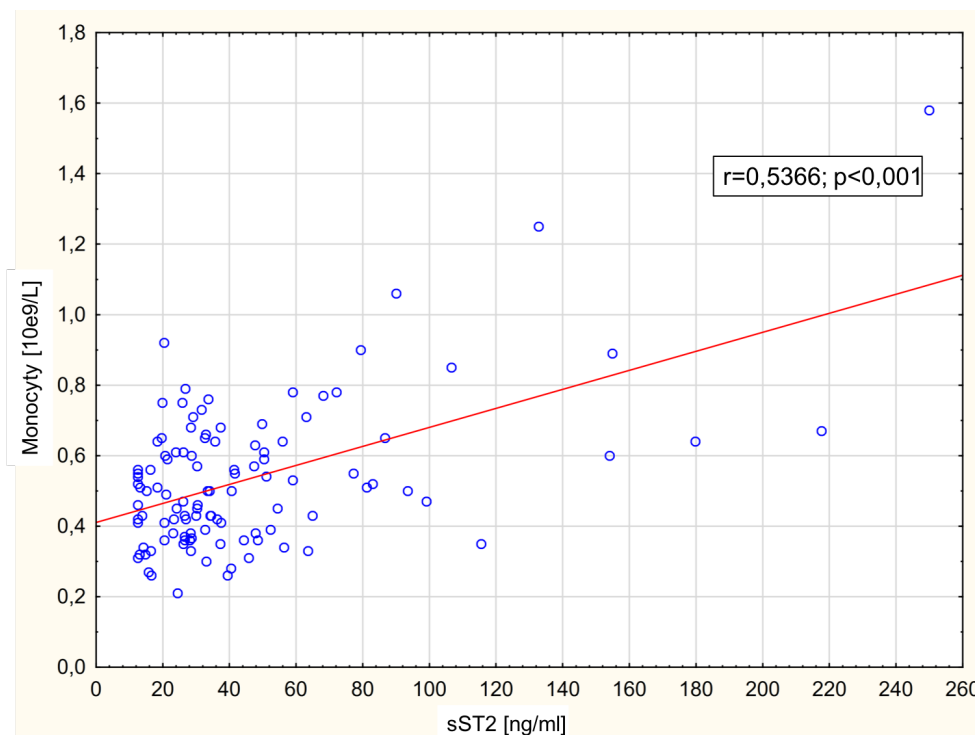
Rycina 6. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem sST2 a poziomem leukocytów.
WBC – leukocyty (ang. white blood cells)



Rycina 7. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem sST2 a stężeniem CRP.

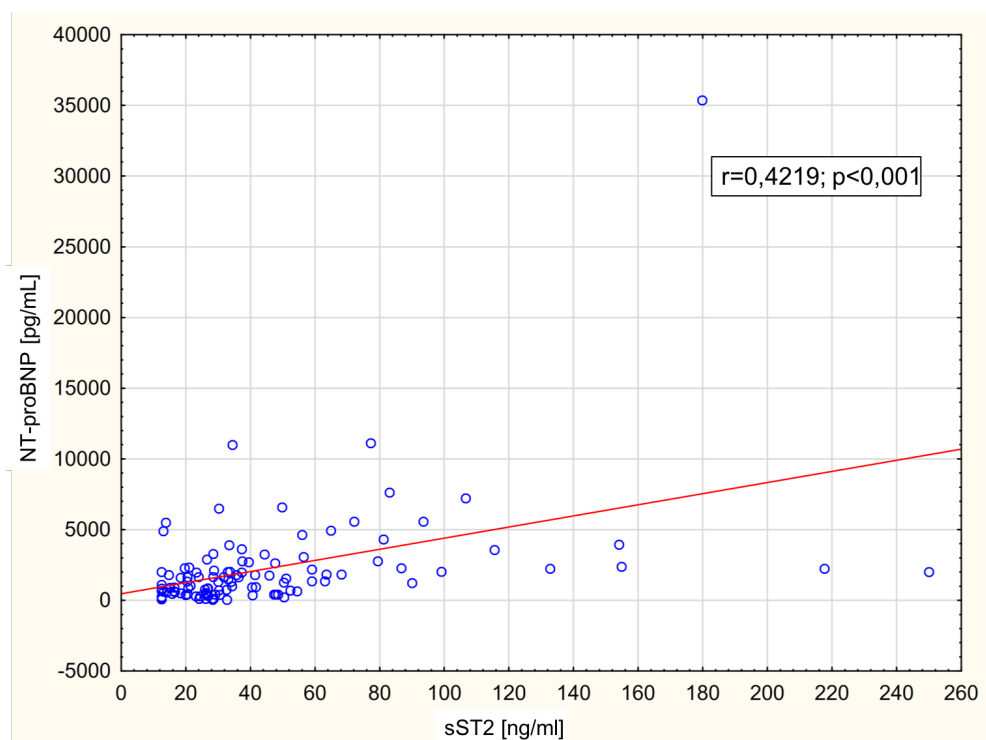


Rycina 8. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem sST2 a poziomem neutrofili.

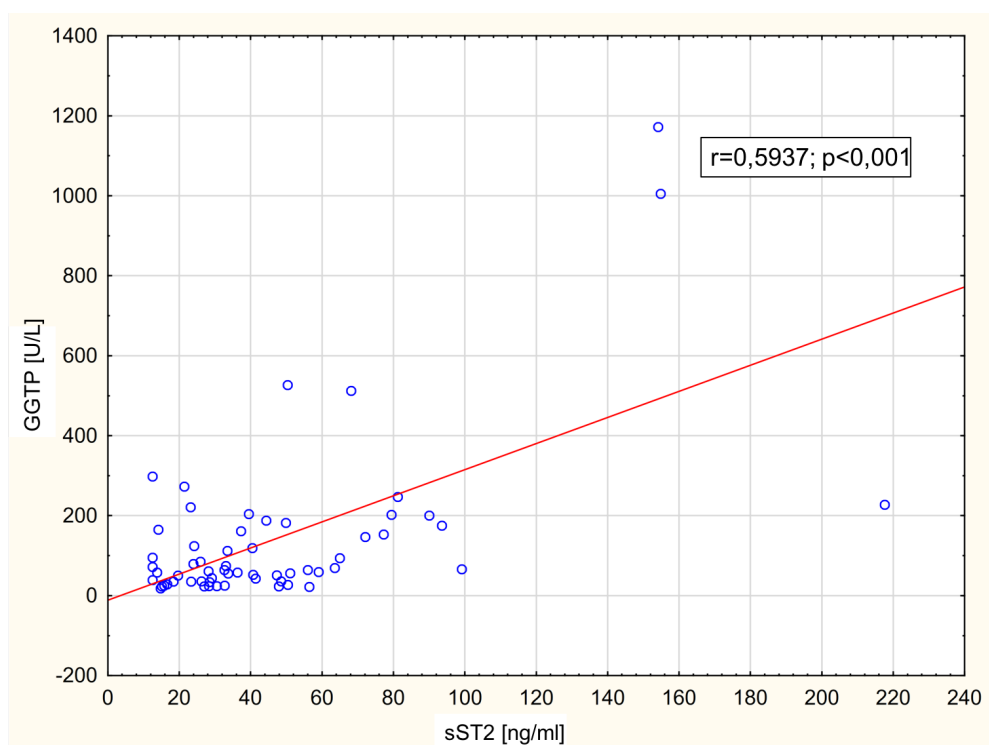


Rycina 9. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem sST2 a poziomem monocytów.

Również dla peptydów natriuretycznych wykazano istotną dodatnią korelację z sST2: pomiędzy stężeniem sST2 a wartością BNP ($r=0,4707$; $p<0,001$) oraz NT-proBNP ($r=0,4219$; $p<0,001$) (ryc. 10). Zwrócono uwagę na istotną dodatnią korelację pomiędzy poziomem GGTP a stężeniem sST2 ($r=0,5937$; $p<0,001$) (ryc. 11).

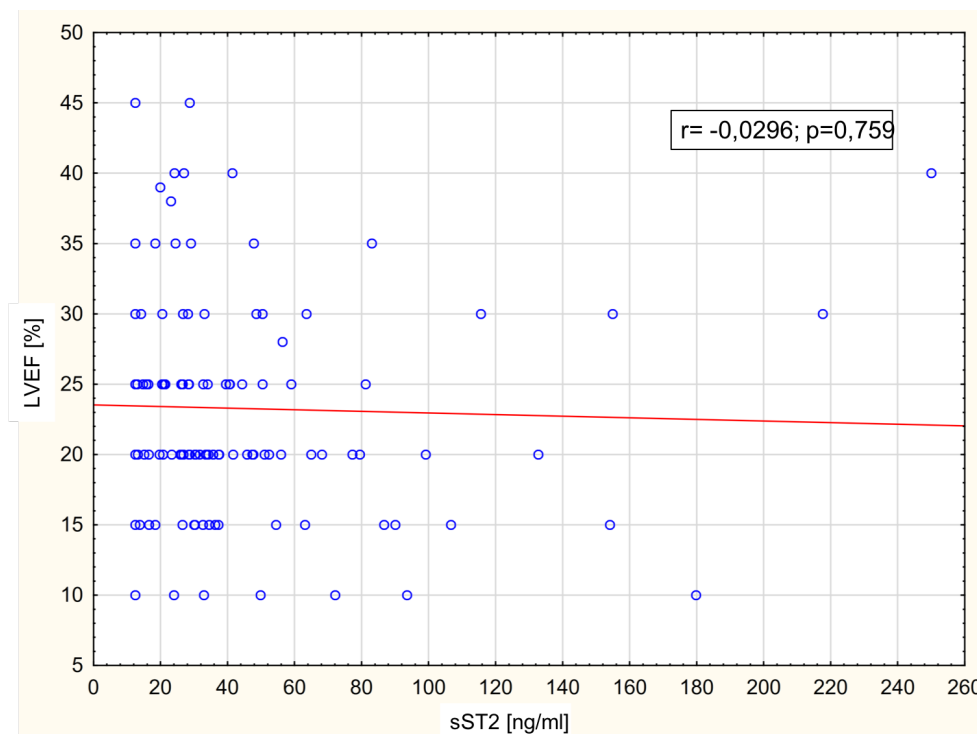


Rycina 10. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem sST2 a stężeniem NT-proBNP.
 NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (ang. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide)



Rycina 11. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem sST2 a stężeniem GGTP.
 GGTP – gamma-glutamylotranspeptydaza.

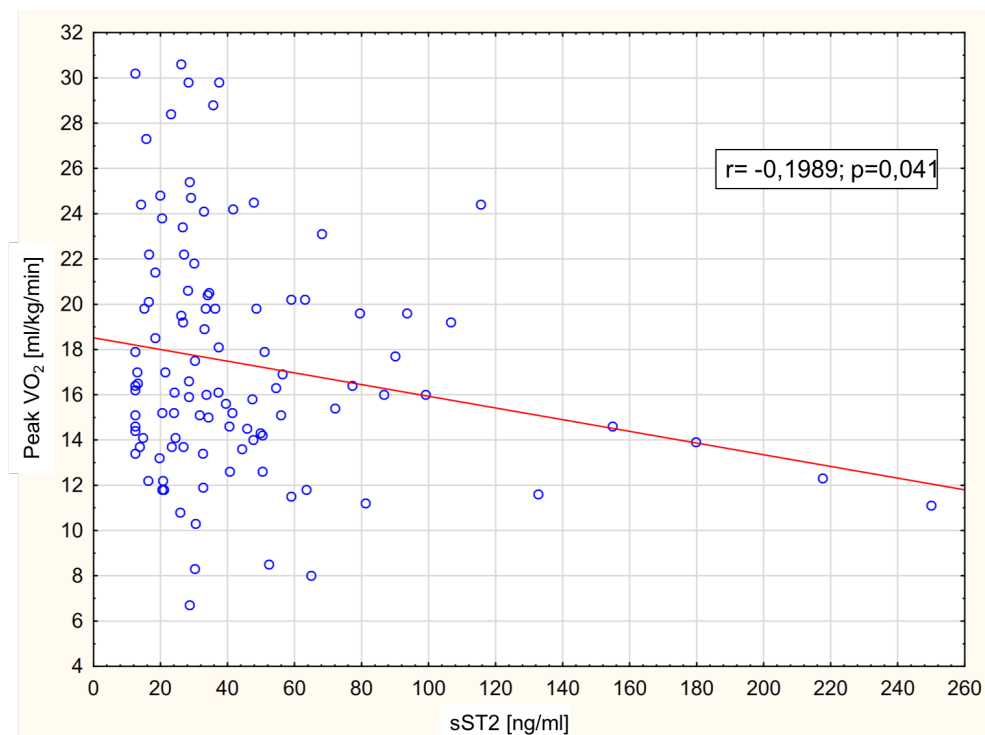
Nie wykazano istotnej korelacji pomiędzy stężeniem białka sST2 a wielkością frakcji wyrzucania lewej komory ($r = -0,0296$; $p = 0,759$) (ryc. 12).



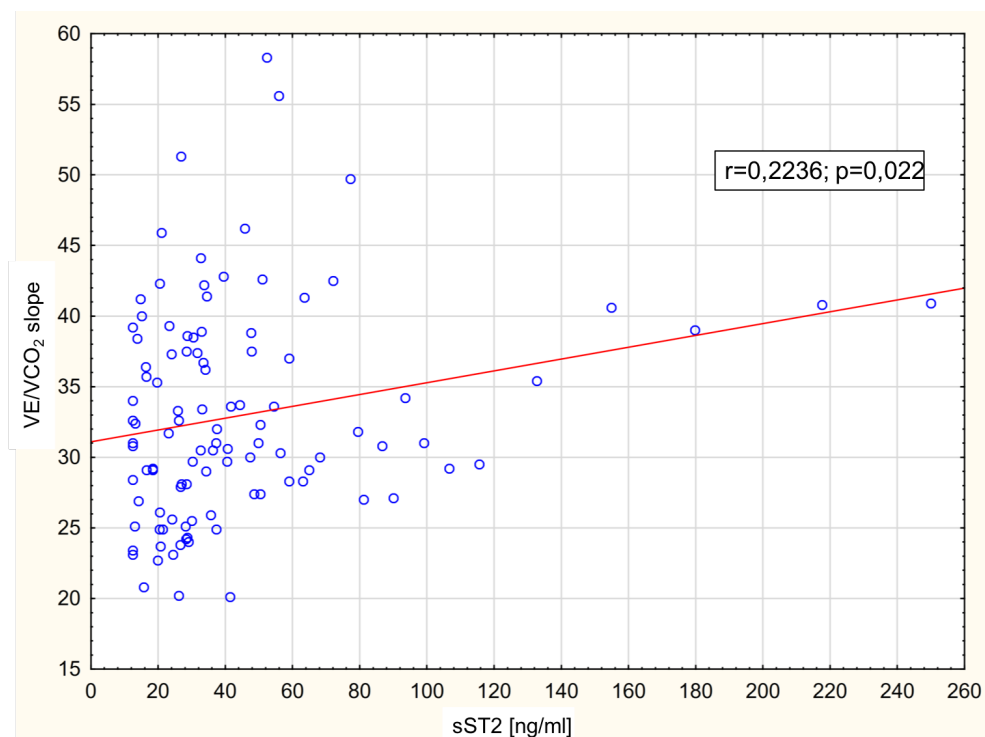
Rycina 12. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem sST2 a frakcją wyrzucania lewej komory (LVEF).

LVEF – frakcja wyrzucania lewej komory (ang. Left ventricle ejection fraction)

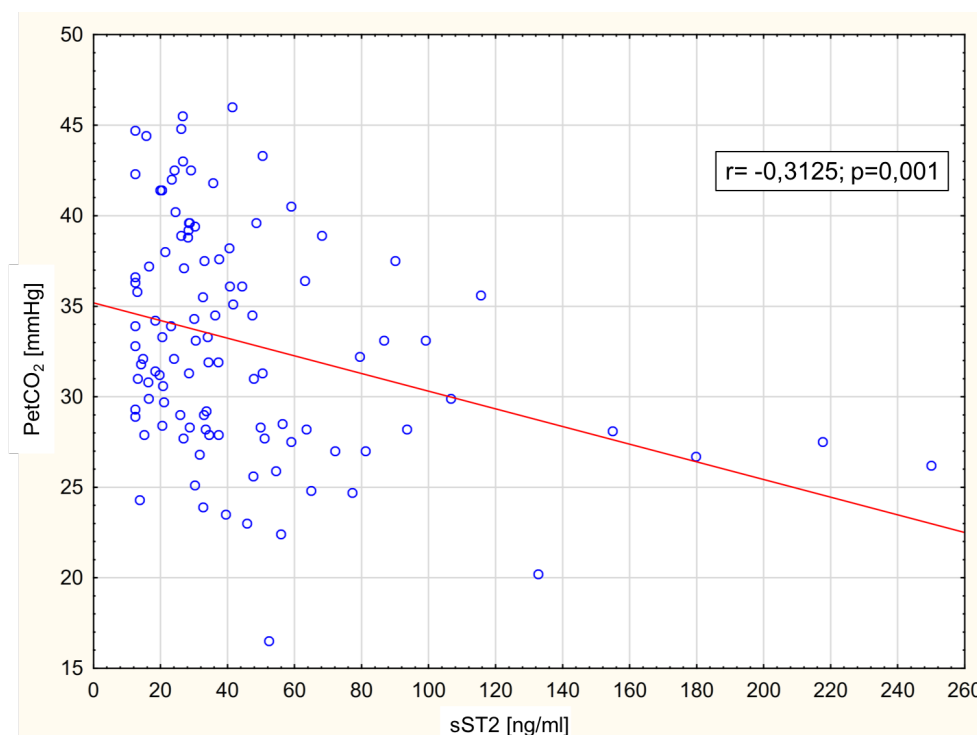
Wykazano natomiast istotną korelację pomiędzy stężeniem sST2 a wybranymi parametrami testu spiroergometrycznego – pVO_2 [ml/kg/min] ($r = -0,1989$; $p = 0,041$) (ryc. 13), VE/VCO_2 slope ($r = 0,2236$; $p = 0,022$) (ryc. 14) oraz $PETCO_2$ ($r = -0,3125$; $p = 0,001$) (ryc. 15).



Rycina 13. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem sST2 a peakVO₂.
peakVO₂ – szczytowe zużycie tlenu (ang. peak oxygen uptake).



Rycina 14. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem sST2 a VE/VCO₂ slope.
VE/VCO₂ slope – wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej.



Rycina 15. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem sST2 a PETCO₂.
 PETCO₂ – ciśnienie końcowowdechowe dwutlenku węgla (ang. Partial pressure of end-tidal carbon dioxide).

4.6 Analiza wieloczynnikowa

W celu oceny wpływu zmiennych towarzyszących na zależność pomiędzy stężeniem sST2 a wystąpieniem punktu końcowego dokonano analizy wieloczynnikowej. W oparciu o uzyskane i przewidywane zależności pomiędzy zmiennymi zależnymi i niezależnymi w modelach wieloczynnikowych testowano następujące parametry: skurczowe ciśnienie tętnicze, sST2, RDW, CRP, NT-proBNP, albuminy, etologię niewydolności serca, szczytowe pochłanianie tlenu zmierzone podczas badania CPET, VE/VCO₂ slope oraz PETCO₂.

W oparciu o model regresji wieloczynnikowej wykazano, że niezależnymi czynnikami predykcyjnymi zgonu stabilnych pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową były: szczytowe pochłanianie tlenu wyrażone w ml/kg/min (hazard ratio, 0,89; p=0,0308), wartość rozpiętości rozkładu objętości erytrocytów (hazard ratio, 1,10; p=0,0074) oraz stężenie sST2 (hazard ratio, 1,00; p=0,0206).

5 Dyskusja

Podstawą niniejszej rozprawy doktorskiej jest prospektywne jednoośrodkowe badanie kliniczne, którego częścią była ocena parametrów laboratoryjnych, echokardiograficznych, wartości uzyskanych w trakcie wykonywanego testu spiroergometrycznego i analiza stężenia rozpuszczalnej formy białka ST2 u stabilnych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową.

Najważniejsze wyniki przeprowadzonej analizy pozwalają stwierdzić, że podwyższone stężenie sST2 jest niezależnym wskaźnikiem zgonu z przyczyn ogólnych w grupie chorych ze stabilną HFrEF. Ponadto stwierdzono istotnie wyższe stężenia parametrów zapalnych oraz peptydów natriuretycznych w grupie zmarłych pacjentów w porównaniu do grupy żyjących. W zakresie parametrów badania echokardiograficznego wykazano istotne różnice dla wymiarów jam serca, stopnia niedomykalności zastawek mitralnej oraz trójdzielnej. Zaobserwowano również istotne różnice w zakresie parametrów testu spiroergometrycznego pomiędzy grupami zmarłych i żyjących.

Choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym niewydolność serca są wiodącą przyczyną zachorowalności i umieralności w uprzemysłowionym świecie [7,105]. Pomimo znacznego postępu w rozumieniu patofizjologii, wprowadzenia profilaktyki oraz nowoczesnych metod terapeutycznych, niewydolność serca stanowi ciągle istotny problem zdrowotny i społeczny, prowadząc do pogorszenia jakości życia chorych i zwiększonej śmiertelności. Cały czas poszukuje się nowych markerów, które pomogą w diagnostyce oraz monitorowaniu chorych z niewydolnością serca, a także pomogą w zidentyfikowaniu grupy o najwyższym poziomie ryzyka. Białko sST2 zyskuje uwagę jako potencjalne narzędzie w monitorowaniu leczenia przewlekłej niewydolności serca, a także jako marker prognostyczny w tej grupie z uwagi na swój udział w procesach zapalnych, przeciążeniu mechanicznym oraz przebudowie i zwłóknieniu [107]. Zauważono, że stężenia sST2 u pacjentów z CHF były na ogół wyższe niż w zdrowej populacji [79,107,104].

W analizie statystycznej badanej populacji wykazano przydatność badanego białka sST2 jako ogólnego parametru rokowniczego. Dodatkowo wykazano istotne różnice w zakresie wielu parametrów – laboratoryjnych, echokardiograficznych oraz spiroergometrycznych pomiędzy grupami chorych. Należy zaznaczyć, że badana grupa pacjentów była dość jednorodna, pomiędzy pacjentami, którzy przeżyli oraz tymi którzy zmarli nie było istotnej różnicy pod względem wieku ($p=0,7500$) oraz płci ($p=0,7832$). Obie grupy pacjentów były

leczone w sposób optymalny, istotne różnice wykazano w stosowaniu leków beta-adrenolitycznych – pacjenci z grupy osób zmarłych otrzymywali je w mniejszym odsetku 94,1% vs. 100% ($p=0,0328$). Przyczyną tej różnicy jest fakt, że u dwóch pacjentów z uwagi na znaczne zaawansowanie niewydolności serca i złą tolerancję leku odstawiono leczenie beta-adrenolitykiem. Równocześnie osoby z tej grupy w istotnie większym odsetku przyjmowały MRA ($p=0,0394$), było to związane z koniecznością odstawienia leku z powodu nawracającej hiperkaliemii u pacjentów, którzy przeżyli okres obserwacji. Poza tym nie było istotnych statystycznie różnic w stosowanej farmakoterapii.

Jedynie trzech pacjentów było leczonych ARNI, ponieważ w czasie, gdy trwało badanie lek dopiero wchodził do użytku i koszty terapii sakubitrylem/walsartanem były wysokie. Z tego powodu jedynie nieliczni pacjenci, najczęściej uczestniczący w programach lekowych, otrzymywali takie leczenie jednak zostali oni wykreśleni z analizy, aby nie zaburzać wyników badania.

W przeprowadzonym badaniu wykazano, że stężenie sST2 jest niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym zgonu z przyczyn ogólnych w grupie pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową. U osób, które zmarły w trakcie obserwacji stwierdzono statystycznie istotnie wyższe stężenie białka sST2 przy włączeniu do badania ($60,5 \pm 53,3$ pg/mL vs. $38,8 \pm 32,0$ pg/mL; $p=0,0029$). Wyjściowe stężenia sST2 są silnym predyktorem punktu końcowego jakim był zgon (50,0% vs 21,6%, $p=0,0025$) oraz złożonego punktu końcowego w postaci zgonu, hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF, konieczności podania diuretyków dożylnie lub przeszczepienia serca (75,0% vs 48,7%, $p=0,0087$).

Również w metaanalizie [109], na grupie ponad 4000 chorych wybranych z 6 kohort wykazano, że stężenie sST2 jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym zgonu z przyczyn ogólnych, jak i z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz czynnikiem ryzyka hospitalizacji związanej z HF. Należy podkreślić kilka zasadniczych różnic pomiędzy badaniem Emdin [109] a tu analizowanym. Grupa badana [109] składała się z chorych z HFrEF oraz z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF), co więcej o wyższej średniej wieku niż w badaniach własnych (68 lat vs. 53 lata). Podczas obserwacji która trwała porównywalnie długo, co w badaniu własnym (średnio 2,4 lata), wyznaczono punkt odcięcia dla markera sST2 o wartości 28 ng/ml dla przewidywania zgonu ze wszystkich przyczyn, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Jest to wartość niższa niż w przeprowadzonej tutaj analizie. Należy zauważyć, że cały czas trwają badania nad biomarkerem jakim jest sST2 i nie ustalono

określonego punktu odcięcia dla sST2 jako wskaźnika rokowniczego. Jest to parametr wskazywany przez ekspertów amerykańskich, łącznie z galektyną 3, jako obiecujące markery pomocne w przewidywaniu hospitalizacji i zgonu pacjentów z HF, które mogą mieć większą wartość prognostyczną niż wartości peptydów natriuretycznych. Jednak również w aktualizacji wytycznych HF American College of Cardiology/American Heart Association 2017 [76] nie określono wartości odcięcia dla sST2 dla przewidywania wystąpienia zgonu lub niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wydaje się, że celem umieszczenia sST2 oraz galektyny 3 w wytycznych [76] było podkreślenie potencjalnej użyteczności tych markerów oraz zachęcenie do dalszych badań w tym zakresie.

W obserwacji odległej [109] oceniano wystąpienie punktu końcowego, którym był zgon ze wszystkich przyczyn, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca. W tym badaniu nie analizowano zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych ponieważ takie dane nie były dostępne. W trakcie całej obserwacji uwzględnionej w analizowanym tutaj badaniu (średnia 2,45 lat) zmarło 34 pacjentów (30,9%). Jest to porównywalna śmiertelność jak w analizie Emdin i wsp. [109] gdzie śmiertelność ogólna wynosiła 31%, natomiast śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych 22%. W analizowanej pracy kryterium włączenia był stabilny stan kliniczny minimum 4 tygodnie przed włączeniem do badania. Pomimo dobrego wyjściowego stanu klinicznego pacjentów (średnia NYHA 2,4), stosowanego optymalnego leczenia zgodnego z aktualnymi wytycznymi oraz, w przeważającej większości (82%), zabezpieczenia chorych kardiowerterem-defibrylatorem śmiertelność była niemała. Kolejna obserwacja pokazuje, że rokowanie pacjentów nadal nie jest dobre, pomimo stosowania odpowiedniego leczenia. Wydaje się, że chorzy z niewydolnością serca w dobrym stanie klinicznym osiągają jedynie pozorną stabilizację.

Uzyskane w badaniu wyniki wskazują, znacznie wyższe stężenia peptydów natriuretycznych, które są uznanymi biomarkerami, o potwierdzonym zastosowaniu w diagnostyce niewydolności serca [1,109] oraz rokowaniu [110-112] u osób zmarłych. Zaobserwowano również istotne korelacje pomiędzy stężeniami peptydów natriuretycznych a stężeniami sST2. Osoby z wyższymi stężeniami sST2 miały wyższe wartości BNP ($p < 0,001$) oraz NT-proBNP ($p = 0,001$).

Zauważono, że wyższe stężenia białka sST2 oraz wyższe wartości peptydów natriuretycznych w badanej populacji były związane z niższym BMI ($26,6 \pm 3,7$, $p = 0,0146$). W badaniu Mehra i wsp. [114] pacjenci z HF z otyłością mieli istotnie niższe stężenia BNP

w osoczu niż można by oczekiwać względem zaawansowania niewydolności serca, jednak dokładny mechanizm tego zjawiska nie został w pełni wyjaśniony.

Badania dotyczące odwrotnej zależności pomiędzy stężeniami peptydów natriuretycznych a BMI pacjenta są obecne w dostępnej literaturze [114-117]. W pracy Shah i wsp. [116], dokonano pomiarów stężenia BNP we krwi żyłnej oraz we krwi pobranej z zatoki wieńcowej i potwierdzono odwrotną zależność pomiędzy stężeniem peptydu natriuretycznego mierzonego w zatoce wieńcowej a BMI. Wyniki cytowanej pracy [116] sugerują, że otyli pacjenci wytwarzają mniejsze ilości peptydów natriuretycznych w sercu. Wyższe wartości sST2 u pacjentów z niższym BMI mogą być związane może z podobnym mechanizmem, który występuje w przypadku obserwowanych obniżonych wartości peptydów natriuretycznych u otyłych pacjentów z niewydolnością serca, jednak niezbędne są dalsze badania w tym zakresie.

Z jednej strony badania pokazują, że u pacjentów otyłych stężenia peptydów natriuretycznych są niższe, z drugiej strony od wielu lat szeroko dyskutowane jest występowanie paradoksu otyłości w niewydolności serca [118,119]. Wiadomo, że otyłość sama z siebie jest czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, a także gorszego rokowania. Jednak gdy chory ma już niewydolność serca, to otyłość jest czynnikiem ochronnym. Mechanizm tej zależności cały czas jest dokładnie badany.

Zaobserwowano istotnie wyższe stężenia parametrów wątrobowych – aminotransferazy asparaginowej ($p=0,0448$) oraz gammaglutamylotranspeptydazy ($p=0,0227$) u osób z wyższym stężeniem sST2. Podwyższone markery wątrobowe mogą być związane z zastojem krwi w układzie żylnym, oraz narządach mięszowych, z powodu niewydolności prawokomorowej. Istotnie wyższe stężenia parametrów czynności wątroby charakteryzują chorych z zaawansowaną niewydolnością serca, często współistnieją z nieprawidłową czynnością nerek.

W przewlekłej zaawansowanej niewydolności serca na skutek hipoperfuzji i hipotensji dochodzi do uruchomienia mechanizmów kompensacyjnych, oraz rozwoju przewlekłego zespołu sercowo-nerkowego. Obok aktywacji osi renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) dochodzi do zwiększenia napięcia układu współczulnego, a także do zwiększonej produkcji wazopresyny, endotelny i peptydów natriuretycznych [121]. Przewlekła choroba nerek, w której przebiegu podwyższone jest stężenie kreatyniny, może pogarszać rokowanie pacjentów z HF [122].

W analizowanej tutaj pracy grupa badana była dość jednolita pod względem czynności nerek - nie wykazano istotnej różnicy w stężeniach kreatyniny pomiędzy grupami osób

zmarłych oraz żyjących ($p=0,1208$). Również nie wykazano korelacji pomiędzy stężeniem białka sST2 a stężeniem kreatyniny ($p=0,2872$). W opublikowanych pracach udowodniono, że zdarzenia niepożądane i śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych mogą być związane z pogorszeniem parametrów nerkowych [122].

W badaniu Bayes-Genis i wsp. [123] zauważono, że wysokie stężenia sST2 niosą za sobą wartości prognostyczne dotyczące zgonu ze wszystkich przyczyn niezależnie od innych badanych zmiennych takich jak między innymi funkcja nerek. W innym badaniu tych samych autorów [124] wykazano, że na wartość prognostyczną sST2 nie miała wpływu czynność nerek, co więcej ocena stężenia sST2 poprawiała ocenę długoterminowego rokowania u pacjentów z niewydolnością nerek. Również w pracy Dieplinger i wsp. [105] oceniono wpływ na stężenia sST2 i nie wykazano związku ani słabej korelacji tego markera z parametrami nerkowymi. W innym badaniu [125] zaobserwowano przydatność oceny stężenia sST2 w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Kolejnym parametrem, który jest dobrze ugruntowanym markerem złego rokowania u pacjentów z niewydolnością serca jest hiponatremia - definiowana jako stężenie sodu w surowicy <135 mEq/L [125-128]. W analizowanej tutaj pracy zaobserwowano istotnie różnice w stężeniu sodu pomiędzy grupami. Zauważono istotnie niższe wartości sodu w surowicy u osób, które zmarły ($p=0,0371$). Stężenia sodu korelowały ze stężeniami sST2, u osób z wyższymi wartościami sST2 zbadano znacząco niższe stężenie sodu ($137,9 \pm 3,2$ vs $140,0 \pm 2,1$; $p=0,0005$). Otrzymane w bieżącej analizie wyniki są zgodne z dostępnymi publikacjami, w których dowiedziono, że niskie stężenie sodu jest związane z wyższą śmiertelnością oraz jest predyktorem hospitalizacji pacjentów z niewydolnością serca. W dostępnej literaturze nie znaleziono analiz dotyczących korelacji stężeń sodu i sST2.

Przewlekła niewydolność serca jest stanem subklinicznego procesu zapalnego [64,70,72,129,130]. Hipoteza cytokinowa w przypadku niewydolności serca zakłada, że nadmierna ekspresja cytokin w tkankach mięśnia sercowego oraz innych tkankach organizmu powoduje powstawanie lub nasilenie już istniejącego stanu zapalnego oraz objawów niewydolności serca. Istotne w procesie rozwoju HF są cytokiny takie jak TNF- α , IL-1 czy IL-6. Związki pomiędzy poziomem cytokin prozapalnych a innymi parametrami używanymi do oceny stanu klinicznego pacjentów z niewydolnością serca są szeroko badane [132].

Podjęto próbę oceny białka *suppression of tumorigenicity 2*, jako cytokiny prozapalnej, u pacjentów z niewydolnością serca w stabilnej fazie choroby. Podjęto również próbę analizy czy stężenie białka sST2 jest zależne od stopnia zaawansowania klinicznego choroby

wyrażonego w skali NYHA. ST2 należy do rodziny IL-1, bierze udział w odpowiedzi immunologicznej i jest wydzielane w reakcji na mechaniczne przeciążenie myokardium, w ten sposób dostarcza informacji na temat procesów przebudowy i włóknienia mięśnia sercowego [83]. Według dostępnej literatury IL-33 wraz z białkiem ST2 bierze udział w patogenezie wielu chorób zapalnych, alergicznych oraz chorób układu sercowo-naczyniowego [84-86].

Udowodniono również, że pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca mają podwyższone stężenie sST2 we krwi [79], co według niektórych autorów może mieć znaczenie rokownicze u pacjentów z tej grupy [132,133,108].

Zapalenie odgrywa istotną rolę w postępie dysfunkcji serca [135]. Interleukina 33 jest cytokiną uwalnianą w stresowych warunkach lub w celu wywołania reakcji ochronnych w sąsiednich komórkach [136]. Zwiększony poziom IL-33 jest związany z wyższym stężeniem rozpuszczalnej formy ST2, co świadczy o bardziej nasilonym procesie zapalnym w tej grupie chorych. W analizowanym tutaj badaniu wykazano istotne różnice w wartościach parametrów zapalnych pomiędzy grupami w zależności od stężenia sST2. U chorych z wyższym stężeniem biomarkera sST2 stwierdzono istotnie wyższe wartości leukocytów ($p=0,0020$), neutrofilii ($p=0,0005$) oraz monocytów ($p=0,0016$), a także istotnie wyższe stężenie CRP w stosunku do osób z niższym stężeniem sST2 ($8,2\pm 12,4$ vs. $2,6\pm 3,1$; $p<0,001$). W dostępnej literaturze dowiedziono, że wysokie stężenia białka CRP oraz innych markerów mają znaczące implikacje rokownicze i terapeutyczne w HF [137]. W badaniu Dupuy i wsp. [138] dotyczącym oceny stężenia białek sST2 oraz CRP u pacjentów z CHF ($n=178$), przedstawiono połączony model obejmujący wiele markerów, w tym sST2 i CRP. W badaniu tym wykazano, że połączenie wysokiego CRP ($>6,4$ mg/L) oraz podwyższonego sST2 ($>47,6$ ng/ml) dramatycznie zwiększyło ryzyko śmiertelności, co więcej dalsze powiązanie z NT-proBNP nie dostarczyło dodatkowych informacji [138]. Punkt odcięcia dla sST2 w cytowanym powyżej badaniu [138] był zbliżony do wartości wyznaczonych w tej analizie. W publikacji [138] potwierdzono, że wysokie stężenia sST2 w połączeniu z podwyższonym stężeniem CRP są związane ze zwiększonym ryzykiem śmierci z jakiegokolwiek przyczyny lub śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, co jest spójne z wynikami tej analizy.

W prezentowanej pracy wykazano, że niezależnym czynnikiem rokowniczym jest też wskaźnik rozkładu objętości krwinek czerwonych. Według dostępnych doniesień podwyższone RDW jest nie tylko silnym niezależnym czynnikiem prognostycznym zdarzeń niepożądanych u pacjentów z HF [139], ale również przewiduje ryzyko wystąpienia HF w populacji ogólnej [140]. W analizowanym tutaj badaniu wykazano, że RDW jest istotnie wyższe w grupie osób zmarłych ($p=0,0115$), a także w grupie chorych ze stężeniem sST2

>45,8 pg/mL ($p=0,0001$). Jednak dokładne mechanizmy leżące u podstaw związku pomiędzy RDW a złym rokowaniem u pacjentów z HF nadal pozostają nieznane. Jedną z sugerowanych hipotez dotyczy wpływu zapalenia na wyższe wartości RDW oraz gorsze rokowanie w HF [141]. Wydaje się, że to badanie jest pierwszym, w którym badano zależności pomiędzy rozpuszczalną formą ST2 a RDW. Wyniki przeprowadzonej tutaj analizy sugerują przydatność markera jakim jest RDW, jednak konieczne są dalsze badania w celu znalezienia potencjalnych mechanizmów leżących u podstaw związku między wyższym RDW a rokowaniem. Potencjalną wartość prognostyczną RDW należy jednak wziąć pod uwagę przy kompleksowym leczeniu pacjentów z HF.

W analizowanym badaniu wykazano, istotnie niższe wartości ciśnienia tętniczego, zarówno skurczowego ($p=0,0189$) jak i rozkurczowego ($p=0,0189$) w grupie zmarłych pacjentów. Należy zauważyć, że chorzy z tej populacji osiągalni istotnie niższe wartości ciśnienia tętniczego na szczycie wysiłku podczas wykonywanego CPET ($p=0,0065$). W badaniu PARADIGM-HF wykazano, że pacjenci z niższymi wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego mają wyższe ryzyko zgonu oraz hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca [142], jest to zgodne z otrzymanymi tutaj wynikami.

W bieżącej pracy nie wykazano istotnych różnic w długości trwania choroby a stężeniem białka sST2 u pacjentów ($p=0,5155$). Wydaje się, że w związku z tym biomarker sST2 może także służyć do oceny ryzyka u pacjentów ze świeżo rozpoznaną niewydolnością serca. Przemawiać za tym może potencjalna użyteczność oznaczenia sST2 u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (MI) z uniesieniem odcinka ST (ang. ST-elevation myocardial infarction, STEMI). Wykazano, że sam zawał serca STEMI wiąże się ze zwiększoną ekspresją sST2 w mięśniu sercowym z powodu uszkodzenia ściany mięśnia i rozciągnięcia lewej komory serca [87]. Dodatkowo w badaniu O'Donoghue i wsp. [96] wykazano, że u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego MI stężenie sST2 było istotnym czynnikiem predykcyjnym krótkotrwałej śmierci sercowo-naczyniowej lub wystąpienia HF w przyszłości. Również w pracy Somuncu i wsp. [143] zauważono, że wysokie stężenie sST2 jest ważnym czynnikiem predykcyjnym poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i występowaniem niewydolności serca w rocznym okresie obserwacji u pacjentów z MI. W przeprowadzonym badaniu, na grupie ponad 1300 pacjentów, i z prawie 10 letnią obserwacją [94] udowodniono, że zwiększone stężenie białka sST2 był niezależnym predykatorem długoterminowej śmiertelności ogólnej z powodu stabilnej choroby wieńcowej.

sST2 i wydolność fizyczna

W analizowanym badaniu wykazano, że peakVO_2 jest niezależnym wskaźnikiem rokowniczym w grupie chorych HF. Wśród pacjentów z niewydolnością serca sprawność fizyczna mierzona poprzez wykonanie testu spiroergometrycznego jest predyktorem zachorowalności i umieralności. CPET jest obiektywnym badaniem zalecanym dla stratyfikacji ryzyka zaawansowanej HF [36,143,144]. Złotym standardem określającym wydolność fizyczną w badaniu CPET jest maksymalne zużycie tlenu lub szczytowe zużycie tlenu u chorych z niewydolnością serca [35]. Coraz częściej zwraca się uwagę również na inne parametry badania CPET takie jak VE/VCO_2 slope, PETCO_2 czy puls tlenowy, ponieważ wiele danych z analizy gazów oddechowych oraz pomiarów hemodynamicznych wykonanych w trakcie wysiłku koreluje z rokowaniem w tej grupie chorych [35,36]. W ostatnim czasie w ocenie pacjentów z niewydolnością serca dużą wagę przykładą się do kompleksowej oceny chorych przy użyciu testu spiroergometrycznego w połączeniu z nowymi biomarkerami.

Należy zauważyć, że badanie CPET jest testem słabo dostępnym w praktyce klinicznej, stąd w większości dostępnych publikacji wydolność fizyczną oceniano jedynie w oparciu o klasyfikację NYHA. W badaniu [146] stwierdzono wyższą klasę NYHA u osób z wyższymi stężeniami białka sST2. W przedstawionej tutaj pracy oceniono związki między sST2 a ocenianą przez lekarza zdolnością funkcjonalną (klasa NYHA) oraz obiektywnie mierzoną maksymalną zdolnością funkcjonalną w badaniu CPET. Wykazano, że peakVO_2 jest niezależnym wskaźnikiem rokowniczym, nie stwierdzono natomiast korelacji pomiędzy klasą NYHA a stężeniem sST2. Może to wynikać z faktu, że klasyfikacja NYHA jest oceną subiektywną, ponadto daje mało dokładną ocenę wydolności czynnościowej oraz jest obarczona dużym błędem w sytuacji pacjentów prowadzących mało aktywny tryb życia czy obawiających się wykonać większy wysiłek fizyczny.

W pracy Felker i wsp. [146], analizowano stężenie białka sST2 w subpopulacji badania HF-ACTION, zauważono istotnie korelacje stężenia sST2 zarówno z oceną kliniczną przy pomocy klasyfikacji NYHA, jak i obiektywnymi pomiarami zdolności funkcjonalnej - CPET. W prezentowanym tu badaniu, podobnie jak w badaniu Felkera [146], stwierdzono istotnie niższe wartości peakVO_2 oraz wyższe wartości VE/VCO_2 slope u pacjentów z wyższym stężeniem sST2. W cytowanej pracy [146], podobnie jak w przeprowadzonej tu analizie, wszyscy pacjenci chorowali na niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową. Jednak należy podkreślić kilka zasadniczych różnic pomiędzy badaniem Felkera [146] a tu analizowanym. Grupa badana [146] była znacząco większa ($n=912$), składała się

w większości z mężczyzn, jednak z większym odsetkiem kobiet (28,4%) niż przedstawiona tutaj praca. Co więcej populacja pacjentów u Felkera i wsp. [146] była bardziej zróżnicowana pod względem klasyfikacji NYHA (NYHA II – 63,4%, NYHA III – 35,6%, NYHA IV – 1%), a pacjenci byli starsi (średnio 59,2 lata) niż w badaniach własnych.

Analiza badania spiroergometrycznego wykazała istotne statystycznie różnice dla FEV1 ($p=0,0265$) oraz FVC ($p=0,0040$) pomiędzy grupami w zależności od stężenia biomarkera sST2, jednak nie wykazano istotnej różnicy dla wskaźnika FEV1/FVC. Różnice te prawdopodobnie wynikają z bardziej zaawansowanej niewydolności serca i możliwości współistnienia restrykcyjnego typu zaburzeń wentylacji w spirometrii (ang. restrictive spirometry pattern, RSP) u pacjentów z wyższymi stężeniami sST2. W badaniu Jackson Heart [147] wykazano, że wyjściowa RSP była bardziej rozpowszechniona u pacjentów, którzy następnie byli hospitalizowani z powodu HF. Zaobserwowano również wysoką częstość występowania zaburzeń wentylacji o typie restrykcji u pacjentów z HF, która jest predyktorem niepomyślnego rokowania u pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepu serca [148].

W dostępnej literaturze znaleziono jedynie pojedyncze doniesienia dotyczące oznaczania biomarkera sST2 oraz oceny wydolności fizycznej, za pomocą CPET, u osób z CHF. Badania te oceniały jedynie istnienie korelacji, nie oceniano wpływu badanych parametrów na rokowanie. W niedawno opublikowanej pracy Fudim i wsp. [149] retrospektywnie analizowali dane pacjentów z HFrEF oraz HFpEF ($n=225$). W badaniu [149] oceniano związek nowych biomarkerów z wydolnością fizyczną ocenianą w CPET, i wykazano istotną korelację pomiędzy wartością sST2 a peak VO_2 oraz VE/VCO₂ slope. W przeprowadzonym tutaj badaniu również znaleziono istotną korelację pomiędzy sST2 a peak VO_2 ($r = -0,1989$, $p=0,041$), VE/VCO₂ slope ($r=0,2236$, $p=0,022$) oraz dodatkowo z PETCO₂ ($r = -0,3125$, $p=0,001$). Zależności pomiędzy stężeniami nowych biomarkerów a parametrami testu spiroergometrycznego u pacjentów poddawanych rehabilitacji badał również Billebeau i wsp. [150]. W pracy nie oceniano wpływu analizowanych parametrów na rokowanie pacjentów, jednak zauważono wyższe stężenia sST2 u chorych z niższymi wartościami peak VO_2 . Wydaje się, że prezentowana tutaj analiza jest pierwszym badaniem prospektywnym, w którym potwierdzono istnienie korelacji pomiędzy wartością sST2 a wynikami badania CPET. Co więcej wykazano, że stężenie białka sST2 oraz wartość peak VO_2 są niezależnymi parametrami rokowniczymi w grupie stabilnych pacjentów z HFrEF.

W prezentowanym tutaj badaniu wykazano również istotnie wyższe wartości VE/VCO₂ slope zarówno w grupie zmarłych pacjentów jak i osób z grupy z wartościami sST2>45,8 pg/mL. Wcześniejsze prace wskazują, że wartości VE/VCO₂ slope stopniowo rosną

wraz ze wzrostem ciężkości choroby [48], co więcej parametr ten pozwala na ocenę ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z HF [49].

W dostępnej literaturze nie znaleziono danych dotyczących zależności pomiędzy stężeniem białka sST2 a innymi parametrami testu spiroergometrycznego niż peak VO_2 czy VE/VCO_2 slope u pacjentów z HFrEF. Według aktualnych doniesień niskie wartości PETCO_2 osiągnięte w CPET były niezależnym czynnikiem skorelowanym z gorszym rokowaniem pacjentów oraz większą śmiertelnością chorych z CHF [50]. W badaniu wykazano, że PETCO_2 ($p < 0,001$) oraz puls tlenowy ($p = 0,0050$), były istotnie niższe w grupie chorych z wyższym stężeniem biomarkera sST2. W pracy Oliveira i wsp. [53] analizowano wartości pulsu tlenowego do przewidywania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wykazano, że przewidywany na podstawie wieku szczytowy puls O_2 był silnym i niezależnym predyktorem umieralności z przyczyn sercowych i uzupełniał peak VO_2 w przewidywaniu ryzyka u pacjentów z HF [55].

Na tle cytowanych prac przeprowadzona tutaj analiza wydaje się być wartościowa, ponieważ pokazuje istotną zależność pomiędzy uznanymi parametrami rokowniczymi oraz niekonwencjonalnymi parametrami z testu spiroergometrycznego a nowym biomarkerem jakim jest sST2. sST2 pomaga w prognozowaniu ryzyka niekorzystnych zdarzeń klinicznych takich jak zaostrzenie niewydolności serca czy nagły zgon sercowy w CHF. Wydaje się, że białko sST2 w połączeniu z miernikami wydolności krążeniowo-oddechowej może stanowić pomocne narzędzie w długoterminowym leczeniu pacjentów z HF.

sST2 i parametry echokardiograficzne

Jednym z celów pracy była analiza stężenia białka sST2 oraz wybranych parametrów badania echokardiograficznego u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. W dostępnej literaturze istnieją doniesienia sugerujące związek stężenia białka sST2 z frakcją wyrzutową lewej komory, jak i takie, które nie wykazują takiej zależności [91,150]. Wymiary lewej komory serca oraz LVEF są uznanymi parametrami prognostycznymi w niewydolności serca [152]. W pracy Spinar i wsp. [153] na grupie 300 pacjentów z niewydolnością serca w klasie NYHA II-III i $\text{LVEF} \leq 40\%$ nie wykazano istotnego wpływu wartości frakcji wyrzucania lewej komory na rokowanie pacjentów. W przeprowadzonym badaniu własnym również nie wykazano istotnych różnic w wartościach LVEF pomiędzy podgrupami względem przeżycia chorych ($p = 0,2071$), a także w zależności od stężenia białka sST2 ($p = 0,2595$). Może być to spowodowane dość jednorodną grupą chorych pod względem wartości LVEF. Podczas

obserwacji w analizowanym tutaj badaniu wykazano, że wyższy wymiar końcoworozkurczowy lewej komory miał wpływ na wystąpienie punktu końcowego w postaci zgonu ($p=0,0478$), jednak nie zaobserwowano istotnych różnic w LVEDD w zależności od stężenia sST2 ($p=0,1212$).

Powiększenie lewego przedsionka (ang. left atrium, LA) jest niezależnie związane z przeżyciem pacjentów z dysfunkcją lewej komory serca [154]. W omawianym badaniu wymiar lewego przedsionka był istotnie większy w grupie pacjentów zmarłych ($p=0,0478$), również zauważono tendencję do większych wymiarów LA u pacjentów z wyższym stężeniem sST2, jednak bez istotności statystycznej. Ocena wymiarów lewego przedsionka jako biomarkera sercowo-naczyniowego jest istotna szczególnie w sytuacji niewydolności serca oraz AF, ponieważ obie sytuacje są związane z powiększeniem LA. Wykazano, że osoby z wyższymi stężeniami sST2 w większym odsetku miały kiedykolwiek postawione rozpoznane migotania przedsionków ($p=0,0039$). Patofizjologicznie zwiększone obciążenie hemodynamiczne powoduje rozciąganie przedsionków, co jest dobrze znaną przyczyną rozwoju AF. Ten sam mechanizm może również stymulować wydzielanie sST2. W badaniu Chen i wsp. [99] wykazano, że osoby z AF mają istotnie wyższe stężenie rozpuszczalnej formy białka ST2 niż osoby z rytmem zatokowym. Wyższe stężenia sST2 u osób z AF prawdopodobnie wynikają z wyższego ciśnienia w przedsionkach oraz wyższej częstości rytmu serca niż u pacjentów z rytmem zatokowym (ang. sinus rhythm, SR) [99].

Niektóre badania sugerują, że podwyższone stężenie sST2 może odzwierciedlać reakcje prawej komory na przekrwienie i przeciążenie w rozkurczu [92,154], dlatego naszym celem było również zbadanie związku pomiędzy rozpuszczalną formą ST2 a niektórymi markerami funkcji prawej komory (ang. right ventricle, RV). W przeprowadzonej analizie wykazano istotnie większy wymiar prawej komory mierzonej w projekcji przymostkowej u osób z podwyższonymi stężeniami sST2 oraz u osób zmarłych, a także podwyższone wartości RVSP u tych pacjentów.

W badaniu Daniels i wsp. [151] oznaczono stężenie sST2 u ambulatoryjnych pacjentów ($n=588$) skierowanych na badanie echokardiograficzne. Wskazania do wykonania badania były różne, między innymi było to podejrzenie HF (20%), wystąpienie czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub badanie kwalifikujące do zabiegu operacyjnego (16%), szmer sercowy (15%) czy nieprawidłowości w badaniu EKG (12%). Należy podkreślić, że badana populacja istotnie się różniła od tutaj analizowanej, jednak otrzymano podobne wyniki. W badaniu Daniels [151] zauważono związek stężenia sST2 z parametrami funkcji prawej komory serca, pacjenci z wyższym stężeniem białka sST2 mieli częściej powiększone jamy

prawego serca oraz wyższe ciśnienie skurczowe również po prawej stronie. Ponadto w cytowanym badaniu [151] wartości sST2 rosły wraz z rozmiarem prawego przedsionka bardziej wyraźnie niż z rozmiarem lewego przedsionka oraz z dysfunkcją prawej komory. Nie zauważono natomiast zależności pomiędzy stężeniem sST2 a dysfunkcją lewej komory serca.

W pracy Zheng i wsp. [156] stwierdzono korelacje między stężeniem sST2 a nasileniem nadciśnienia płucnego i pogorszeniem stanu klinicznego chorych. W analizowanym badaniu zaobserwowano różnicę w wymiarze prawej komory serca, która była istotnie większa w grupie osób zmarłych ($p=0,0241$) oraz pacjentów z wyższym stężeniem sST2 ($p=0,0004$). W badaniach własnych zauważono, że pacjenci z wyższymi wartościami sST2 mają istotnie wyższe GGTP, które może sugerować zastój krwi w krążeniu żylnym, również w tej grupie chorych obserwuje się istotne powiększenie RV oraz LA. Zauważono bardziej zaawansowaną niedomykalność zastawki trójdzielnej ($p=0,0012$) oraz wyższe RVSP ($48,1\pm 18,2$ vs. $38,4\pm 14,3$; $p=0,0086$) u chorych z wyższym stężeniem sST2. Do podobnych wniosków doszli Ojji i wsp. [157], zauważono korelacje między wartością sST2 a RVSP, wymiarem prawej komory oraz prawego przedsionka w grupie pacjentów z HF. Prawdopodobnie powiększenie jam prawego serca, spowodowane zastojem krwi i naprężeniem ścian skutkuje wyższym stężeniem sST2. Wyniki badań własnych oraz cytowanych wyżej prac sugerują związek *suppression of tumorigenicity 2* z zaburzeniami czynności prawego serca co wymaga odpowiednio zaplanowanych dalszych badań.

Podsumowanie

Białko sST2 na przestrzeni ostatnich lat budzi zainteresowanie nie tylko w kontekście niewydolności serca, ale również innych chorób kardiologicznych. sST2 wydaje się być obiecującym biomarkerem nie tylko jako parametr rokowniczy w ostrej i przewlekłej niewydolności serca, ale również jako czynnik predykcyjny wystąpienia HF. Wcześniejsze prace wskazują, że stężenie sST2 w osoczu może być podwyższone u pacjentów z wysokim skurczowym ciśnieniem tętniczym [93], chorobą wieńcową [94], podatnością blaszki miażdżycowej na uszkodzenie [158], a także jest czynnikiem prognostycznym zgonu u pacjentów z przewlekłą chorobą niedokrwienną serca [94]. Zauważono również, że stężenie sST2 może być czynnikiem predykcyjnym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz wystąpienia niewydolności serca w przyszłości u chorych z ostrym zawałem serca [96-98].

W prezentowanej pracy wykazano, że białko sST2 może być przydatnym wskaźnikiem rokowniczym w przewlekłej niewydolności serca niezależnie od peakVO₂ i RDW. Wydaje się, że stężenie białka sST2 z uwagi na silną wartość predykcyjną u pacjentów z CHF zasługuje na włączenie do panelu biomarkerów stosowanych w ocenie niewydolności serca.

6 WNIOSKI

1. Stężenie białka sST2 jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu ze wszystkich przyczyn pacjentów ze stabilną niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory.
2. Stężenie sST2 jest istotnie związane ze stężeniem peptydów natriuretycznych (BNP, NT-proBNP) oraz podstawowymi parametrami zapalnymi, niezależnie od stężenia kreatyniny. Stężenie białka sST2 jest istotnie związane z klinicznym nasileniem niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory ocenianym w badaniu spiroergometrycznym. Stężenie białka sST2 jest istotnie związane z parametrami echokardiograficznymi, szczególnie opisującymi prawą komorę.

7 STRESZCZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym niewydolność serca (ang. heart failure, HF) są wiodącą przyczyną zachorowalności i umieralności w uprzemysłowionym świecie. Pomimo znacznego postępu w rozumieniu patofizjologii, wprowadzenia profilaktyki oraz nowoczesnych metod terapeutycznych, niewydolność serca stanowi ciągle istotny problem zdrowotny i społeczny, prowadząc do pogorszenia jakości życia chorych i zwiększonej śmiertelności. Cały czas poszukuje się nowych markerów, które pomogą w diagnostyce oraz monitorowaniu chorych z niewydolnością serca, a także pomogą w zidentyfikowaniu grupy o najwyższym poziomie ryzyka. Białko sST2 zyskuje uwagę jako potencjalne narzędzie w monitorowaniu leczenia przewlekłej HF, a także jako marker prognostyczny w tej grupie. sST2 bierze udział w odpowiedzi immunologicznej i jest wydzielane w reakcji na mechaniczne przeciążenie myokardium, przez co dostarcza informacji na temat procesów przebudowy i włóknienia mięśnia sercowego. Wiadomo, że układ IL-33/ST2L należy do szlaku kardioprotekcyjnego, który zapobiega zwłóknieniu, przerostowi i apoptozie kardiomiocytów, a także hamuje odpowiedź zapalną.

Przeprowadzono prospektywne badanie kliniczne, którego celem była 1. ocena przydatności oznaczania stężenia białka sST2 w określaniu rokowania stabilnych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF), definiowanego jako zgon ze wszystkich przyczyn; 2. ocena związku pomiędzy wybranymi parametrami klinicznymi, elementami badania echokardiograficznego oraz badania spiroergometrycznego a stężeniem sST2 w grupie pacjentów z HFrEF; 3. ocena związku pomiędzy, stężeniami czynników biochemicznych krwi, w tym szczególnie BNP i NT-proBNP a stężeniami białka sST2.

Grupę badaną stanowiło 110 pacjentów, zarówno mężczyźni jak i kobiety, w wieku od 19 do 79 lat (średnio 53 lata) z rozpoznaną przewlekłą stabilną HFrEF ($LVEF \leq 45\%$) w klasie czynnościowej NYHA I-IV. Wszyscy pacjenci byli planowo hospitalizowani w I Klinice Kardiologii Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu lub odbywali wizytę w przyszpitalnej Poradni Kardiologicznej w stabilnym okresie choroby (brak hospitalizacji lub konieczności podania dożylnego diuretyków z powodu zaostrzenia/dekompensacji HF w ciągu ostatnich 4 tygodni) oraz otrzymywali optymalne leczenie farmakologiczne. U pacjentów oceniano 12-odprowadzeniowe spoczynkowe EKG, parametry echokardiograficzne, parametry

laboratoryjne ze szczególnym uwzględnieniem markerów odczynu zapalnego, w tym sST2 oraz parametry badania spiroergometrycznego.

Podczas okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 32 miesiące (od 0,1 do 50,9 miesięcy) analizowano wystąpienie zgonu ze wszystkich przyczyn. Podczas obserwacji zmarło 34 (30,9%) pacjentów.

W prezentowanej pracy wykazano, że podwyższone stężenie sST2 jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu ze wszystkich przyczyn pacjentów ze stabilną niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Stwierdzono istotnie wyższe stężenia parametrów zapalnych oraz peptydów natriuretycznych w grupie zmarłych pacjentów w porównaniu do grupy żyjących. Wykazano istotne korelacje pomiędzy stężeniem sST2 a stężeniem peptydów natriuretycznych (BNP oraz NT-proBNP) oraz czynnikami zapalnymi takimi jak WBC, neutrofile, monocyty oraz CRP. Ponadto zauważono istotne korelacje pomiędzy stężeniem sST2 a BMI, skurczowym ciśnieniem tętniczym oraz występowaniem migotania przedsionków. Wykazano, że stężenie białka sST2 jest istotnie związane z parametrami echokardiograficznymi, szczególnie opisującymi prawą komorę. Nie stwierdzono natomiast korelacji pomiędzy stężeniem sST2 a wartością LVEF mierzoną w badaniu echokardiograficznym. Stężenie białka sST2 jest istotnie związane z klinicznym nasileniem niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory ocenianym w badaniu spiroergometrycznym. Wykazano istotne korelacje pomiędzy stężeniem białka sST2 a parametrami takimi jak peak VO_2 , VE/VCO_2 slope, PETCO_2 oraz puls O_2 .

Wydaje się, że stężenie białka sST2 z uwagi na silną wartość predykcyjną u pacjentów z CHF zasługuje na włączenie do panelu biomarkerów stosowanych w ocenie niewydolności serca.

SUMMARY

Cardiovascular diseases, including heart failure (HF), are the leading cause of morbidity and mortality in the industrialized world. Despite significant progress in understanding pathophysiology, the introduction of prophylaxis, and modern therapeutic methods, heart failure is a significant health and social problem, leading to a deterioration in the patient's quality of life and increased mortality. New markers are constantly being sought to help diagnose and monitor patients with heart failure, and help identify the group with the highest risk level. sST2 gains attention as a potential tool in monitoring the treatment of chronic HF, as well as a prognostic marker in this group. sST2 is involved in the immune response and secreted in response to the mechanical overload of the myocardium, thus providing information on the processes of myocardial remodeling and fibrosis. It is known that the IL-33/ST2L system belongs to the cardioprotective pathway, which prevents fibrosis, hypertrophy, and apoptosis of cardiomyocytes also inhibits the inflammatory response.

The prospective clinical study was conducted, the aim of which was 1. to evaluate the usefulness of sST2 protein in determining the prognosis of stable patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), defined as death from all causes; 2. assessment of the relationship between selected clinical parameters, elements of echocardiography and cardiopulmonary exercise testing and sST2 concentration in the group of patients with HFrEF; 3. to evaluate the relationship between the concentrations of biochemical blood factors, especially BNP and NT-proBNP, and the concentrations of the sST2 protein.

The study group consisted of 110 patients, both men and women, aged from 19 to 79 years (mean 53 years) diagnosed with chronic stable heart failure with reduced ejection fraction (LVEF $\leq$ 45%) in NYHA functional class I-IV. All patients were hospitalized in the 1st Department of Cardiology, Department of Cardiology, Medical University of Karol Marcinkowski in Poznań or visited the Hospital Cardiology Clinic in a stable period of illness (no hospitalization or the need to administer intravenous diuretics due to exacerbation/decompensation of HF in the last four weeks). At study entry, all subjects were clinically stable and were receiving optimal pharmacological treatment. The patients were assessed with 12-lead resting electrocardiography, echocardiographic parameters, including left ventricular ejection fraction (LVEF), laboratory parameters with particular emphasis on inflammatory markers, including sST2, and parameters of cardiopulmonary exercise testing.

Death from all causes was analyzed during the median follow-up period of 31,8 months (from 0,1 to 50,9 months). During the follow-up 34 (30,9%) patients died. The composite endpoint of death, hospitalization due to worsening heart failure, the need to administer intravenous diuretics or HTx was achieved by a total of 63 patients (57.27%). During the follow-up period, 50 patients (45.5%) required hospitalization or intravenous diuretics.

The presented study showed that elevated sST2 concentration is an independent risk factor for death from all causes in patients with stable heart failure with a reduced left ventricular ejection fraction. Significantly higher concentrations of inflammatory parameters and natriuretic peptides were found in the group of deceased patients compared to the group of the survivors. Significant correlations were demonstrated between the concentration of sST2 and the concentration of natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP) and inflammatory parameters such as WBC, neutrophils, monocytes and CRP. Moreover, significant correlations were found between the concentration of sST2 and BMI, systolic blood pressure and the occurrence of atrial fibrillation. It has been shown that the sST2 protein concentration is significantly associated with echocardiographic parameters, especially those describing the right ventricle. However, no correlation was found between the sST2 concentration and the LVEF measured in the echocardiography. The sST2 protein concentration is significantly associated with the clinical worsening of heart failure with a reduced left ventricular ejection fraction assessed in a cardiopulmonary exercise test. Significant correlations were found between the sST2 protein concentration and parameters such as peak VO_2 , VE / VCO_2 slope, PETCO_2 and O_2 pulse.

It seems that the concentration of sST2 protein, due to its strong predictive value in CHF patients, deserves to be included in the biomarkers panel used in the assessment of heart failure.

8 PIŚMIENNICTWO

- [1] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H 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(8):891–975.
- [2] Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 1996 May 22-29;275(20):1557-62.
- [3] Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J.* 2001 Feb;22(3):228–36.
- [4] T Rywik TM, Kołodziej P, Targoński R, Fedyk-Łukasik M et al. Characteristics of the heart failure population in Poland: ZOPAN, a multicentre national programme. *Kardiologia Pol.* 2011;69(1):24–31.
- [5] Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007 Sep;93(9):1137–46.
- [6] Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Apr 1;63(12):1123–33.
- [7] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2020 Mar 3;141(9):e139-e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
- [8] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012 Jan 3;125(1):e2–220.
- [9] Niewydolność serca [Internet]. [cited 2020 Aug 26]. Available from: <http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/niewydolnoscserca/>
- [10] Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011 Jan;8(1):30–41.
- [11] Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2016;66(4):271–89.
- [12] Giamouzis G, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Laskar S et al. Hospitalization

- epidemic in patients with heart failure: risk factors, risk prediction, knowledge gaps, and future directions. *J Card Fail*. 2011 Jan;17(1):54–75.
- [13] Maniecka-Bryła I, Bryła M, Bryła P, Pikala M. The burden of premature mortality in Poland analysed with the use of standard expected years of life lost. *BMC Public Health*. 2015 Feb 7;15:101.
- [14] Sosnowska-Pasiarska B, Bartkowiak R, Wożakowska-Kapłon B, Opolski G et al. Population of Polish patients participating in the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Kardiologia Pol*. 2013;71(3):234–40.
- [15] Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *BMJ*. 2012 Jan 25;344:d8059. doi: 10.1136/bmj.d8059.
- [16] Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010 Jun 10;362(23):2155–65.
- [17] Gerber Y, Weston SA, Berardi C, McNallan SM et al. Contemporary Trends in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction After Myocardial Infarction: A Community Study. *Am J Epidemiol*. 2013 Oct 15;178(8):1272–80.
- [18] Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018 Feb 10;391(10120):572–80.
- [19] Farré N, Vela E, Clèries M, Bustins M et al. Medical resource use and expenditure in patients with chronic heart failure: a population-based analysis of 88 195 patients. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(9):1132–40.
- [20] Dunbar SB, Khavjou OA, Bakas T, Hunt G et al. Projected Costs of Informal Caregiving for Cardiovascular Disease: 2015 to 2035: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018 08;137(19):e558–77.
- [21] Konturek S. *Fizjologia człowieka*. Wrocław: Urban and Partner; 2010.
- [22] Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M et al. Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007 Jul 17;116(3):329–43.
- [23] Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger RS, Clark DG et al. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA*. 1989 Nov 3;262(17):2395–401.
- [24] Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J et al. Prediction of Long-Term

Prognosis in 12 169 Men Referred for Cardiac Rehabilitation. *Circulation*. 2002 Aug 6;106(6):666–71.

[25] Kokkinos P, Myers J, Kokkinos JP, Pittaras A et al. Exercise capacity and mortality in black and white men. *Circulation*. 2008 Feb 5;117(5):614–22.

[26] Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2002 Sep 5;347(10):716–25.

[27] Kraigher-Krainer E, Lyass A, Massaro JM, Lee DS et al. Association of physical activity and heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the elderly: the Framingham Heart Study. *Eur J Heart Fail*. 2013 Jul;15(7):742–6.

[28] Pandey A, Patel M, Gao A, Willis BL et al. Changes in mid-life fitness predicts heart failure risk at a later age independent of interval development of cardiac and noncardiac risk factors: the Cooper Center Longitudinal Study. *Am Heart J*. 2015 Feb;169(2):290-297.e1.

[29] Pandey A, Allen NB, Ayers C, Reis JP, Moreira HT, Sidney S, et al. Fitness in Young Adulthood and Long-Term Cardiac Structure and Function: The CARDIA Study. *JACC Heart Fail*. 2017;5(5):347–55.

[30] Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018 Jan;20(1):3-15. doi: 10.1002/ejhf.979. Epub 2017 Sep 18. Erratum in: *Eur J Heart Fail*. 2018 Oct;20(10):1501.

[31] Coats CJ, Rantell K, Bartnik A, Patel A et al. Cardiopulmonary Exercise Testing and Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2015 Nov;8(6):1022–31.

[32] Guazzi M, Cahalin LP, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing as a diagnostic tool for the detection of left-sided pulmonary hypertension in heart failure. *J Card Fail*. 2013 Jul;19(7):461–7.

[33] Bandera F, Generati G, Pellegrino M, Garatti A et al. Mitral regurgitation in heart failure: insights from CPET combined with exercise echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Mar 1;18(3):296–303.

[34] Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016 Jan 1;35(1):1–23.

[35] Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J*. 2004

Feb;147(2):354–60.

[36] Myers J, Arena R, Dewey F, Bensimhon D et al. A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2008 Dec;156(6):1177–83.

[37] Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D et al. Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. *Ann Intern Med*. 1998 Aug 15;129(4):286–93.

[38] Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation*. 1997 Jun 17;95(12):2660–7.

[39] Chomsky DB, Lang CC, Rayos GH, Shyr Y et al. Hemodynamic exercise testing. A valuable tool in the selection of cardiac transplantation candidates. *Circulation*. 1996 Dec 15;94(12):3176–83.

[40] Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ slope and peak VO₂. *Eur Heart J*. 2000 Jan;21(2):154–61.

[41] Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006 Sep;25(9):1024–42.

[42] Weber KT, Kinasevitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation*. 1982 Jun;65(6):1213–23.

[43] Talbot LA, Morrell CH, Metter EJ, Fleg JL. Comparison of cardiorespiratory fitness versus leisure time physical activity as predictors of coronary events in men aged $\leq$ 65 years and $>$ 65 years. *Am J Cardiol*. 2002 May 15;89(10):1187–92.

[44] Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J et al. Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults. *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):191–225.

[45] Guazzi M, Arena R, Ascione A, Piepoli M et al. Exercise oscillatory breathing and increased ventilation to carbon dioxide production slope in heart failure: an unfavorable combination with high prognostic value. *Am Heart J*. 2007 May;153(5):859–67.

[46] Guazzi M, Arena R, Pellegrino M, Bandera F et al. Prevalence and characterization of exercise oscillatory ventilation in apparently healthy individuals at variable risk for cardiovascular disease: A subanalysis of the EURO-EX trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2016

Feb;23(3):328–34.

[47] Guazzi M, Raimondo R, Vicenzi M, Arena R et al. Exercise oscillatory ventilation may predict sudden cardiac death in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 24;50(4):299–308.

[48] Mezzani A, Giordano A, Komici K, Corrà U. Different Determinants of Ventilatory Inefficiency at Different Stages of Reduced Ejection Fraction Chronic Heart Failure Natural History. *J Am Heart Assoc*. 2017 May 9;6(5).

[49] Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA et al. Development of a Ventilatory Classification System in Patients With Heart Failure. *Circulation*. 2007 May 8;115(18):2410–7.

[50] Arena R, Guazzi M, Myers J. Prognostic value of end-tidal carbon dioxide during exercise testing in heart failure. *Int J Cardiol*. 2007 Apr 12;117(1):103–8.

[51] Seguchi O, Hisamatsu E, Nakano A, Nakajima S et al. Low partial pressure of end-tidal carbon dioxide predicts left ventricular assist device implantation in patients with advanced chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2017 Mar 1;230:40–6.

[52] Dafoe W. Principles of Exercise Testing and Interpretation. *Can J Cardiol*. 2007 Mar 15;23(4):274.

[53] Oliveira RB, Myers J, Araújo CGS, Abella J et al. Maximal exercise oxygen pulse as a predictor of mortality among male veterans referred for exercise testing. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009 Jun;16(3):358–64.

[54] Laukkanen JA, Araújo CGS, Kurl S, Khan H et al. Relative peak exercise oxygen pulse is related to sudden cardiac death, cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(7):772–82.

[55] Oliveira RB, Myers J, Araujo CGS, Arena R et al. Does Peak Oxygen Pulse Complement Peak Oxygen Uptake in Risk Stratifying Patients with Heart Failure? *Am J Cardiol*. 2009 Aug 15;104(4):554–8.

[56] Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med*. 2012 Jul 6;18(7):1028–40.

[57] Borthwick LA, Wynn TA, Fisher AJ. Cytokine mediated tissue fibrosis. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Jul;1832(7):1049–60.

[58] Hartupee J, Mann DL. Positioning of inflammatory biomarkers in the heart failure landscape. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013 Aug;6(4):485–92.

[59] Serhan CN, Brain SD, Buckley CD, Gilroy DW, Haslett C, O'Neill LAJ, et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB J*. 2007

Feb;21(2):325–32.

- [60] Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, Cominelli F et al. A guiding map for inflammation. *Nat Immunol.* 2017 Jul 19;18(8):826–31.
- [61] Frank D, Vince JE. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk. *Cell Death Differ.* 2019;26(1):99–114.
- [62] Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(9):505–22.
- [63] Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1990 Jul 26;323(4):236–41.
- [64] Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation.* 2001 Apr 24;103(16):2055–9.
- [65] Ueland T, Kjekshus J, Frøland SS, Omland T et al. Plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptor type I during the acute phase following complicated myocardial infarction predicts survival in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Dec 6;46(11):2018–21.
- [66] Chávez-Sánchez L, Espinosa-Luna JE, Chávez-Rueda K, Legorreta-Haquet MV et al. Innate immune system cells in atherosclerosis. *Arch Med Res.* 2014 Jan;45(1):1–14.
- [67] Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2016 Mar;12(3):144–53.
- [68] Dickhout JG, Carlisle RE, Austin RC. Interrelationship between cardiac hypertrophy, heart failure, and chronic kidney disease: endoplasmic reticulum stress as a mediator of pathogenesis. *Circ Res.* 2011 Mar 4;108(5):629–42.
- [69] Nishida K, Otsu K. Inflammation and metabolic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res.* 2017 Mar 15;113(4):389–98.
- [70] Kubota T, Miyagishima M, Alvarez RJ, Kormos R et al. Expression of proinflammatory cytokines in the failing human heart: comparison of recent-onset and end-stage congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2000 Sep;19(9):819–24.
- [71] Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000 Apr 13;342(15):1077–84.
- [72] Heymans S, Hirsch E, Anker SD, Aukrust P et al. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the

Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2009 Feb;11(2):119–29.

[73] Nakayama H, Otsu K. Translation of hemodynamic stress to sterile inflammation in the heart. *Trends Endocrinol Metab.* 2013 Nov;24(11):546-53.

[74] Li XF, Pan D, Zhang WL, Zhou J, Liang JJ. Association of NT-proBNP and interleukin-17 levels with heart failure in elderly patients. *Genet Mol Res.* 2016 May 13;15(2).

[75] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J 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 Card Fail.* 2017 Aug;23(8):628-651.

[76] Chin BSP, Conway DSG, Chung NAY, Blann AD et al. Interleukin-6, tissue factor and von Willebrand factor in acute decompensated heart failure: relationship to treatment and prognosis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003 Sep;14(6):515–21.

[77] Mueller C, Laule-Kilian K, Christ A, Brunner-La Rocca HP, Perruchoud AP. Inflammation and long-term mortality in acute congestive heart failure. *Am Heart J.* 2006 Apr;151(4):845–50.

[78] Villacorta H, Masetto AC, Mesquita ET. C-reactive protein: an inflammatory marker with prognostic value in patients with decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2007 May;88(5):585–9.

[79] Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU 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 Aug 14;50(7):607-13.

[80] Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, Takeya M et al. Hypertensive myocardial fibrosis and diastolic dysfunction: another model of inflammation? *Hypertension.* 2004 Apr;43(4):739–45.

[81] Frangogiannis NG. The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling. *J Clin Invest.* 2017 May 1;127(5):1600–12.

[82] Hutchinson KR, Stewart JA, Lucchesi PA. Extracellular matrix remodeling during the progression of volume overload-induced heart failure. *J Mol Cell Cardiol.* 2010 Mar;48(3):564–9.

[83] Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y 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):479–90.

[84] Li R, Yang G, Yang R, Peng X, Li J. Interleukin-33 and receptor ST2 as indicators in patients with asthma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(9):14935–43.

[85] Shi L-J, Liu C, Li J-H, Zhu X-Y et al. Elevated Levels of Soluble ST2 were Associated with Rheumatoid Arthritis Disease Activity and Ameliorated Inflammation in Synovial Fibroblasts. *Chin Med J*. 2018 Feb 5;131(3):316–22.

[86] Boga S, Alkim H, Koksall AR, Ozagari AA, Bayram M, Tekin Neijmann S, et al. Serum ST2 in inflammatory bowel disease: a potential biomarker for disease activity. *J Investig Med*. 2016;64(5):1016–24.

[87] Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov*. 2008 Oct;7(10):827–40.

[88] Hayakawa H, Hayakawa M, Kume A, Tominaga S. Soluble ST2 blocks interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation. *J Biol Chem*. 2007 Sep 7;282(36):26369–80.

[89] Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 2007 Jun;117(6):1538–49.

[90] Sweet MJ, Leung BP, Kang D, Sogaard M et al. A novel pathway regulating lipopolysaccharide-induced shock by ST2/T1 via inhibition of Toll-like receptor 4 expression. *J Immunol*. 2001 Jun 1;166(11):6633–9.

[91] Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002 Dec 3;106(23):2961–6.

[92] Bartunek J, Delrue L, Van Durme F, Muller O et al. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Dec 16;52(25):2166–74.

[93] Coglianese EE, Larson MG, Vasan RS, Ho JE et al. Distribution and Clinical Correlates of the Interleukin Receptor Family Member Soluble ST2 in the Framingham Heart Study. *Clin Chem*. 2012 Dec;58(12):1673–81.

[94] Dieplinger B, Egger M, Haltmayer M, Kleber ME et al. Increased soluble ST2 predicts long-term mortality in patients with stable coronary artery disease: results from the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *Clin Chem*. 2014 Mar;60(3):530–40.

[95] Bière L, Garcia G, Guillou S, Larcher F et al. ST2 as a predictor of late ventricular remodeling after myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2018 15;259:40–2.

[96] O'Donoghue ML, Morrow DA, Cannon CP, Jarolim P et al. Multimarker Risk

Stratification in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2016 May 20;5(5):e002586.

[97] Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, Sabatine MS et al. Serum Levels of the Interleukin-1 Receptor Family Member ST2 Predict Mortality and Clinical Outcome in Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2004 May 11;109(18):2186-90.

[98] Hartopo AB, Sukmasari I, Puspitawati I. The Utility of Point of Care Test for Soluble ST2 in Predicting Adverse Cardiac Events during Acute Care of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Cardiol Res Pract.* 2018 Jun 26;2018:3048941.

[99] Chen C, Qu X, Gao Z, Zheng G et al. Soluble ST2 in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Prediction of Heart Failure. *Int Heart J.* 2018;59(1):58–63.

[100] Boisot S, Beede J, Isakson S, Chiu A et al. Serial Sampling of ST2 Predicts 90-Day Mortality Following Destabilized Heart Failure. *J Card Fail.* 2008 Nov;14(9):732-8.

[101] Demissei BG, Cotter G, Prescott MF, Felker GM et al. A multimarker multi-time point-based risk stratification strategy in acute heart failure: results from the RELAX-AHF trial. *Eur J Heart Fail.* 2017 Aug;19(8):1001-1010.

[102] van Vark LC, Lesman-Leegte I, Baart SJ, Postmus D 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.

[103] Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017 Dec 1;18(12):1301–10.

[104] Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010 Jul;23(7):685-713; quiz 786-8.

[105] Dieplinger B, Januzzi JL, Steinmair M, Gabriel C 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 Nov 3;409(1):33–40.

[106] Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017 Apr;3(1):7–11.

[107] Dieplinger B, Mueller T. Soluble ST2 in heart failure. *Clin Chim Acta.* 2015 Mar

30;443:57–70.

[108] Jin X, Huang N, Shang H, Zhou M et al. Diagnosis of chronic heart failure by the soluble suppression of tumorigenicity 2 and N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *J Clin Lab Anal*. 2018 Mar;32(3):e22295.

[109] Emdin M, Aimo A, Vergaro G, Bayes-Genis A et al. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Nov 6;72(19):2309-2320.

[110] Harjola V-P, Mullens W, Banaszewski M, Bauersachs J et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2017 Jul;19(7):821–36.

[111] Oremus M, Don-Wauchope A, McKelvie R, Santaguida PL et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with chronic stable heart failure. *Heart Fail Rev*. 2014 Aug;19(4):471–505.

[112] Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Nov 1;36(5):1587–93.

[113] Maisel AS, Duran JM, Wettersten N. Natriuretic Peptides in Heart Failure: Atrial and B-type Natriuretic Peptides. *Heart Fail Clin*. 2018 Jan;14(1):13–25.

[114] Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Harris BC, et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 5;43(9):1590-5.

[115] Luchner A, Behrens G, Stritzke J, Markus M et al. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. *Eur J Heart Fail*. 2013 Aug;15(8):859–67.

[116] Shah Z, Wiley M, Sridhar AM, Masoomi R et al. Inverse Correlation of Venous Brain Natriuretic Peptide Levels with Body Mass Index Is due to Decreased Production. *Cardiology*. 2017;137(3):159–66.

[117] Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, Cameron R, Anwaruddin S, Baggish AL, et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE)

substudy. *Am Heart J*. 2005 Apr;149(4):744–50.

[118] Bayes-Genis A, Lloyd-Jones DM, van Kimmenade RRJ, Lainchbury JG et al. Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med*. 2007 Feb 26;167(4):400–7.

[119] Carbone S, Lavie CJ, Arena R. Obesity and Heart Failure: Focus on the Obesity Paradox. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(2):266–79.

[120] Charnigo R, Guglin M. Obesity paradox in heart failure: statistical artifact, or impetus to rethink clinical practice? *Heart Fail Rev*. 2017;22(1):13–23.

[121] Rea ME, Dunlap ME. Renal hemodynamics in heart failure: implications for treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008 Jan;17(1):87–92.

[122] Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 23;351(13):1296–305.

[123] Bayes-Genis A, Antonio M de, Galán A, Sanz H et al. Combined use of high-sensitivity ST2 and NTproBNP to improve the prediction of death in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012 Jan;14(1):32-8.

[124] Bayes-Genis A, Zamora E, de Antonio M, Galán A, Vila J, Urrutia A, et al. Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure. *J Card Fail*. 2013 Nov;19(11):768–75.

[125] Keddis MT, El-Zoghby Z, Kaplan B, Meeusen JW et al. Soluble ST2 does not change cardiovascular risk prediction compared to cardiac troponin T in kidney transplant candidates. *PLoS ONE*. 2017;12(7):e0181123.

[126] Bavishi C, Ather S, Bambhroliya A, Jneid H et al. Prognostic significance of hyponatremia among ambulatory patients with heart failure and preserved and reduced ejection fractions. *Am J Cardiol*. 2014 Jun 1;113(11):1834–8.

[127] Bettari L, Fiuzat M, Shaw LK, Wojdyla DM et al. Hyponatremia and long-term outcomes in chronic heart failure--an observational study from the Duke Databank for Cardiovascular Diseases. *J Card Fail*. 2012 Jan;18(1):74–81.

[128] Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J*. 2007 Apr;28(8):980–8.

[129] Gheorghiade M, Rossi JS, Cotts W, Shin DD, et al. Characterization and prognostic

- value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial. *Arch Intern Med.* 2007 Oct 8;167(18):1998–2005.
- [130] Hohensinner PJ, Rychli K, Zorn G, Hülsmann M, et al. Macrophage-modulating cytokines predict adverse outcome in heart failure. *Thromb Haemost.* 2010 Feb;103(2):435–41.
- [131] Mommersteeg PMC, Kupper N, Schoormans D, Emons W, Pedersen SS. Health-related quality of life is related to cytokine levels at 12 months in patients with chronic heart failure. *Brain Behav Immun.* 2010 May;24(4):615–22.
- [132] Straburzyńska-Migaj E, Ochotny R, Wachowiak-Baszyńska A, Straburzyńska-Lupa A et al. Cytokines and heart rate variability in patients with chronic heart failure. *Kardiol Pol.* 2005 Nov;63(5):478–85; discussion 486–487.
- [133] Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, Vázquez R 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 Dec 1;54(23):2174–9.
- [134] Bayes-Genis A, Zhang Y, Ky B. ST2 and patient prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2015 Apr 2;115(7 Suppl):64B–9B.
- [135] Araújo JP, Lourenço P, Azevedo A, Friões F et al. Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein in heart failure: a systematic review. *J Card Fail.* 2009 Apr;15(3):256–66.
- [136] Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 Axis in Immune Cells during Inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2017;8:475.
- [137] Cesari M, Penninx BWJH, Newman AB, Kritchevsky SB et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation.* 2003 Nov 11;108(19):2317–22.
- [138] Dupuy AM, Curinier C, Kuster N, Huet F et al. Multi-Marker Strategy in Heart Failure: Combination of ST2 and CRP Predicts Poor Outcome. *PLoS One.* 2016 Jun 16;11(6):e0157159.
- [139] Huang Y-L, Hu Z-D, Liu S-J, Sun Y et al. Prognostic value of red blood cell distribution width for patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One.* 2014 Aug 18;9(8):e104861.
- [140] Borné Y, Smith JG, Melander O, Hedblad B, Engström G. Red cell distribution width and risk for first hospitalization due to heart failure: a population-based cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2011 Dec;13(12):1355–61.
- [141] Lappé JM, Horne BD, Shah SH, May HT et al. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a

- normal comparison population. *Clin Chim Acta*. 2011 Nov 20;412(23–24):2094–9.
- [142] Böhm M, Young R, Jhund PS, Solomon SD et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2017 Apr 14;38(15):1132–43.
- [143] Somuncu MU, Kalayci B, Avci A, Akgun T et al. Predicting long-term cardiovascular outcomes of patients with acute myocardial infarction using soluble ST2. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2020 Feb 29;41(2):/j/hmbci.2020.41.issue-2/hmbci-2019-0062/hmbci-2019-0062.xml. doi: 10.1515/hmbci-2019-0062.
- [144] Arena R, Sietsema KE. Cardiopulmonary Exercise Testing in the Clinical Evaluation of Patients With Heart and Lung Disease. *Circulation*. 2011 Feb 15;123(6):668–80.
- [145] Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 13;134(24):e653–99.
- [146] Felker GM, Fiuzat M, Thompson V, Shaw LK et al. Soluble ST2 in Ambulatory Patients with Heart Failure: Association with Functional Capacity and Long-Term Outcomes. *Circ Heart Fail*. 2013 Nov;6(6):1172–9.
- [147] Jankowich M, Elston B, Liu Q, Abbasi S et al. Restrictive Spirometry Pattern, Cardiac Structure and Function, and Incident Heart Failure in African Americans. The Jackson Heart Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(10):1186–96.
- [148] Lizak MK, Zakliczyński M, Jarosz A, Zembala M, Kalarus Z. Restrictive pattern in spirometry as a predictor of poor survival in chronic heart failure patients on betaceptor-antagonist, with possible indications for heart transplantation. *Ann Transplant*. 2011 Dec;16(4):16–24.
- [149] Fudim M, Kelly JP, Jones AD, AbouEzzeddine OF, et al. Are existing and emerging biomarkers associated with cardiorespiratory fitness in patients with chronic heart failure? *Am Heart J*. 2020;220:97–107.
- [150] Billebeau G, Vodovar N, Sadoune M, Launay J-M et al. Effects of a cardiac rehabilitation programme on plasma cardiac biomarkers in patients with chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2017 Jul 1;24(11):1127–35.
- [151] Daniels LB, Clopton P, Iqbal N, Tran K, Maisel AS. Association of ST2 levels with cardiac structure and function and mortality in outpatients. *Am Heart J*. 2010 Oct;160(4):721–8.

- [152] Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006 Mar 21;113(11):1424–33.
- [153] Spinar J, Vítovec J, Spac J, Blaha M et al. Non-invasive prognostic factors in chronic heart failure. One-year survival of 300 patients with a diagnosis of chronic heart failure due to ischemic heart disease or dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1996 Oct 25;56(3):283–8..
- [154] Dini FL, Cortigiani L, Baldini U, Boni A et al. Prognostic value of left atrial enlargement in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2002 Mar 1;89(5):518–23.
- [155] Broch K, Andreassen AK, Ueland T, Michelsen AE et al. Soluble ST2 reflects hemodynamic stress in non-ischemic heart failure. *Int J Cardiol*. 2015 Jan 20;179:378–84.
- [156] Zheng Y, Yang T, He J, Chen G et al. Plasma Soluble ST2 Levels Correlate With Disease Severity and Predict Clinical Worsening in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Clin Cardiol*. 2014 Feb 22;37(6):365–70.
- [157] Ojji DB, Lecour S, Adeyemi OM, Sliwa K. Soluble ST2 correlates with some indicators of right ventricular function in hypertensive heart failure. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:311–6.
- [158] Zhang Y, Fan Z, Liu H, Ma J, Zhang M. Correlation of plasma soluble suppression of tumorigenicity-2 level with the severity and stability of coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis*. 2020 Nov;31(7):628-635. doi: 10.1097/MCA.0000000000000851.

9 ZAŁĄCZNIKI

9.1 Zgoda Komisji Bioetycznej przy UMP



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Stomatologicum
ul. Bukowska 70
60-812 Poznań

tel. (+48 61) 854 73 36
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 378/19

Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarzy i lekarzy dentysty (t.j. Dz. U. z 2018 r., poz. 617 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. z 1999 r., Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz. U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. z 2004 Nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. z 2005 r., Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. z 2004 r., Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie zgłaszania niepożądanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. z 2004 r., Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2016 r. w sprawie wzorów wniosków związanych z badaniem klinicznym wyrobu medycznego lub aktywnego wyrobu medycznego do implantacji oraz wysokości opłat za złożenie tych wniosków (Dz. U. z 2016 r., poz. 208); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (t.j. Dz. U. z 2017 r., poz. 211 z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. z 2010 r., Nr 194, poz. 1290); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (t.j. Dz. U. z 2016 r., poz. 1718 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. z 2012 r., poz. 489); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 12 października 2018 r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. z 2018 r., poz. 1994); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznych z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 07 marca 2019 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu: prof. dr hab. n. med. Ewa Straburzyńska-Migaj

Miejsce prowadzenia badań:
I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Główny badacz: lek. med. Magdalena Dudek
Członkowie zespołu
badawczego: dr n. med. Marta Kałużna-Oleksy
lek. med. Jacek Migaj

Temat badań:
„Stężenie białka sST2 u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca”.

Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu zmian wprowadzonych do protokołu powyższego badania, polegających na zmianie tematu badania z „Ocena przydatności oznaczania sST2 u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca” na powyższy, zgodnie z Aneks nr 1 z dnia 07.03.2019r. do Uchwały Komisji Bioetycznej nr 1184/17 z dnia 07.12.2017r.
Metodyka badania pozostaje bez zmian.

Przewodniczący Komisji

prof. zw. dr hab. med. Paweł Chęciński