

# Дослідження маркера міокардіального стресу ST2 у хворих на обструктивне апное сну та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу

В. І. Кривенко<sup>id</sup> A,E,F, О. А. Світлицька<sup>id</sup> \*B,C,D

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – дослідити динаміку маркера ST2 в сироватці крові хворих із поєднаним перебігом обструктивного апное сну (ОАС) і гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), проаналізувати його взаємозв'язок із показниками дисфункції міокарда.

**Матеріали та методи.** На базі навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» ЗДМУ обстежили 135 хворих: I група – 31 пацієнт із ГЕРХ, II група – 32 особи, які хворі на ОАС, III група – 72 пацієнти з ОАС і ГЕРХ. Контрольна група – 30 практично здорових осіб. Середній вік пацієнтів – 48 (36; 58) років. Групи зіставні за віком, статтю хворих. У всіх пацієнтів визначали сироватковий рівень маркера міокардіального стресу ST2. Оцінювали результати дисперсійного картування ЕКГ, добового моніторингу ЕКГ та АТ, ехокардіоскопії.

**Результати.** У пацієнтів із поєднаним перебігом ОАС і ГЕРХ визначили збільшення маркера ST2 порівняно з пацієнтами контрольної групи вдвічі, з хворими I групи – в 1,66 раза, з пацієнтами II групи – в 1,36 раза ( $p < 0,05$ ). Виявили вірогідні кореляційні зв'язки рівня ST2 з індексом апное-гіпноное (АНІ), з параметрами варіабельності серцевого ритму, індексом Міокард за даними дисперсійного картування ЕКГ і параметрами діастолічної функції лівого шлуночка за даними ЕХОКС.

**Висновки.** Хворим із коморбідним перебігом обструктивного апное сну та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби притаманний вищий рівень маркера ST2. Сироваткова концентрація ST2 корелює з кардіоваскулярними порушеннями у хворих із поєднаним перебігом ОАС і ГЕРХ.

## Ключові слова:

обструктивне апное сну, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, маркер міокардіального стресу ST2, дисфункція міокарда.

## Патологія. 2020.

Т. 17, № 1(48).

С. 21-25

## \*E-mail:

svitlytska.ok@gmail.com

## ST2 myocardial stress marker research in patients with obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease

V. I. Kryvenko, O. A. Svitlytska

**Aim.** To investigate the ST2 marker dynamics in the serum in patients with combined obstructive sleep apnea (OSA) and gastroesophageal reflux disease (GERD) and analyze its relationship with myocardial dysfunction.

**Materials and methods.** 135 patients were examined at the Educational and Scientific Medical Center of ZSMU "University Clinic": group I – 31 patients with GERD, group II – 32 patients with OSA, group III – 72 patients with OSA and GERD. The control group consisted of 30 healthy individuals. The patients' average age was 48 (36; 58) years. The groups were comparable by age, gender composition. The myocardial stress marker ST2 serum level was examined in all patients. The results of dispersive ECG mapping, daily monitoring of ECG and blood pressure, and echocardiography were evaluated.

**Results.** In patients with OSA and GERD combined course, 2-fold increase in the ST2 marker was detected compared with patients in the control group, with patients in group I – by 1.66 times, with patients in group II – by 1.36 times ( $P < 0.05$ ). Significant correlation between ST2 level and the apnea-hypopnea index (ANI), heart rate variability parameters, the "Myocardium" index according to the dispersive ECG mapping and the left ventricular diastolic function parameters according to echocardiography was revealed.

**Conclusions.** Patients with a comorbid course of obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease have higher level of the ST2 marker. Serum ST2 concentration correlates with cardiovascular disorders in patients with combined OAS and GERD.

## Key words:

obstructive sleep apnea, gastroesophageal reflux disease, ST2 marker of myocardial stress, myocardial dysfunction.

## Pathologia

2020; 17 (1), 21-25

## Исследование маркера миокардиального стресса ST2 у больных обструктивным апноэ сна и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

В. И. Кривенко, О. А. Светлицкая

**Цель работы** – исследовать динамику маркера ST2 в сыворотке крови больных с сочетанным течением обструктивного апноэ сна (ОАС) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), проанализировать его взаимосвязь с показателями дисфункции миокарда.

**Материалы и методы.** На базе учебно-научного медицинского центра «Университетская клиника» ЗГМУ обследовали 135 больных: I группа – 31 пациент с ГЭРБ, II группа – 32 больных ОАС, III группа – 72 пациента с ОАС и ГЭРБ. Контрольная группа – 30 практически здоровых лиц. Средний возраст пациентов составил 48 (36; 58) лет. Группы

## Ключевые слова:

обструктивное апноэ сна, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, маркер миокардиального стресса ST2, дисфункция миокарда.

## Патология. 2020.

Т. 17, № 1(48).

С. 21-25

сопоставимы по возрасту и полу больных. У всех пациентов определяли сывороточный уровень маркера миокардиального стресса ST2. Оценивали результаты дисперсионного картирования ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ и АД, эхокардиографии.

**Результаты.** У пациентов с сочетанным течением ОАС и ГЭРБ установлен рост маркера ST2 по сравнению с пациентами контрольной группы в 2 раза, с больными I группы – в 1,66 раза, с пациентами II группы – в 1,36 раза ( $p < 0,05$ ). Установлены достоверные корреляционные связи ST2 с индексом апноэ-гиппноэ (АНИ), с параметрами вариабельности сердечного ритма, индексом Миокард по данным дисперсионного картирования ЭКГ и параметрами диастолической функции левого желудочка по данным ЭХОКС.

**Выводы.** Больным с коморбидным течением обструктивного апноэ сна и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни присущ более высокий уровень маркера ST2. Сывороточная концентрация ST2 коррелирует с кардиоваскулярными нарушениями у больных с сочетанным течением ОАС и ГЭРБ.

У 2002 р. Weinberg et al. уперше встановили, що інтерлейкіновий розчинний рецептор ST2 експресується серцевими клітинами у відповідь на міокардіальний стрес [1]. Це дослідження поклато початок вивченню ролі ST2 як прогностичного маркера несприятливих серцево-судинних подій. Нині відомо, що підвищення рівня ST2 спостерігають під час розвитку гострої, хронічної серцевої недостатності [3,4], інфаркту міокарда [1], при ремоделюванні шлуночків серця, формуванні фіброзу кардіоміоцитів [3] та при інших захворюваннях, які асоціюються з високим ризиком кардіоваскулярної смерті в пацієнтів із дисфункцією міокарда [2].

Із фахової наукової літератури відомо, що поєднаний перебіг обструктивного апноє сну (ОАС) і гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) нерідко супроводжується серцево-судинними порушеннями та розвитком фатальних кардіоваскулярних подій (інфаркт міокарда, раптова серцева смерть). Аналізуючи наукові джерела, виявили поодинокі дані про вивчення рівня маркера ST2 у хворих на ізольований перебіг ОАС, ГЕРХ, які є неоднозначними та суперечливими [3,5,6]. Публікацій щодо досліджень маркера ST2 у хворих із коморбідним перебігом ОАС і ГЕРХ у доступній фаховій літературі не виявили.

### Мета роботи

Дослідити динаміку маркера ST2 в сироватці крові хворих із поєднаним перебігом обструктивного апноє сну та гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби, проаналізувати його взаємозв'язок із показниками дисфункції міокарда.

### Матеріали і методи дослідження

У дослідження, що виконали в умовах навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, залучили 135 хворих. Пацієнтів поділили на 3 групи спостереження: I – 31 хворий на ГЕРХ, II – 32 особи з ізольованим перебігом ОАС, III група – 72 особи з коморбідним перебігом ОАС і ГЕРХ. У контрольну групу ввійшли 30 практично здорових осіб. Критерій залучення в дослідження – наявність ГЕРХ, ОАС або поєднання ОАС і ГЕРХ. Критерії виключення: ішемічна хвороба серця, гостра або хронічна серцева недостатність, запальні захворювання міокарда, інфаркт міокарда в анамнезі, гострі або загострення хронічних інфекційних, аутоімунних захворювань,

злоякісні утворення, печінкова та ниркова недостатність; із дослідження виключили хворих, які приймали  $\beta$ -адреноблокатори, адреноміметичні засоби, снодійні препарати, курців; відмова пацієнта від участі в обстеженні. Середній вік пацієнтів становив 48 (36; 58) років. У дослідженні взяли участь 76 (46 %) жінок і 89 (54 %) чоловіків. Групи дослідження зрівняні за віком, статтю хворих, рівнем системного артеріального тиску, тривалістю перебігу ГЕРХ ( $p > 0,05$ ).

Для виявлення ОАС виконали кардіореспіраторне дослідження з використанням апарату SOMNOcheck micro cardio (Weinmann, ФРН). Параметри реєстрували з 22.00 до 06.00 наступного дня, що в дослідженні визначили як нічний час. Наявність ОАС діагностували, коли індекс апноє-гіпноє (АНИ) становив понад 5 подій за годину. За ступенем важкості ОАС розрізняли 3 ступені: I – АНИ 5,0–14,9 подій за годину, II – 15,0–29,9 подій за годину, III ступінь – 30 і більше подій за годину [7]. Також аналізували індекс обструктивного апноє сну (оАНИ), індекс десатурації (ІД).

Пацієнтам I та III груп виконали езофагогастроудоденоскопію цифровою відеоендоскопічною системою експертного класу FUJINON EPX-4450HD (Японія). Діагноз ГЕРХ визначали за вимогами Лос-Анджелеської класифікації [8].

Для визначення особливостей вегетативного статусу в нічний період пацієнтам виконували добове моніторування ЕКГ та артеріального тиску (АТ). Під час добового моніторування ЕКГ («Кардіосенс АТ», ХАІ-МЕДІКА, Україна) оцінювали параметри варіабельності серцевого ритму (BCP) в нічний період з 22.00 години до 06.00 ранку наступної доби. Аналізували часові параметри BCP: RMSSD – квадратний корінь із середнього значення квадратів різниць величин послідовних інтервалів R-R; SDNNi – середнє зі стандартних відхилень інтервалів N-N за кожні 5 хвилин; рNN50 – відсоток кардіо-інтервалів, що відрізнялися від сусідніх на понад 50 мс, від загальної кількості кардіоінтервалів. У частотній (спектральній) ділянці аналізували HF, LF (потужність високочастотних і низькочастотних коливань спектра), LF/HF (коефіцієнт, який показує симпатто-парасимпатичний баланс), TP (загальна потужність спектра) [9].

Для дефініції порушень де- і реполяризаційних властивостей кардіоміоцитів визначали інтегральний індекс Міокард на апараті «Кардіовізор» ЕКСЦ-02-КАРДи2/4 [10]. Усім хворим виконали ехокардіоскопію (ЕХОКС) на ультразвуковому сканері MyLab 50 (Італія). Аналіз результатів виконали за рекомендаціями ASA/EAS (2015) [11].

Кров для визначення концентрації ST2 в сироватці крові брали натще. Дослідження виконували у клініко-діагностичній лабораторії університетської клініки Запорізького державного медичного університету методом імунофлуоресценції (імуноферментний аналізатор «ImmunoChem 2100», НТІ, США), використовуючи набір реактивів Critical Diagnostics (США).

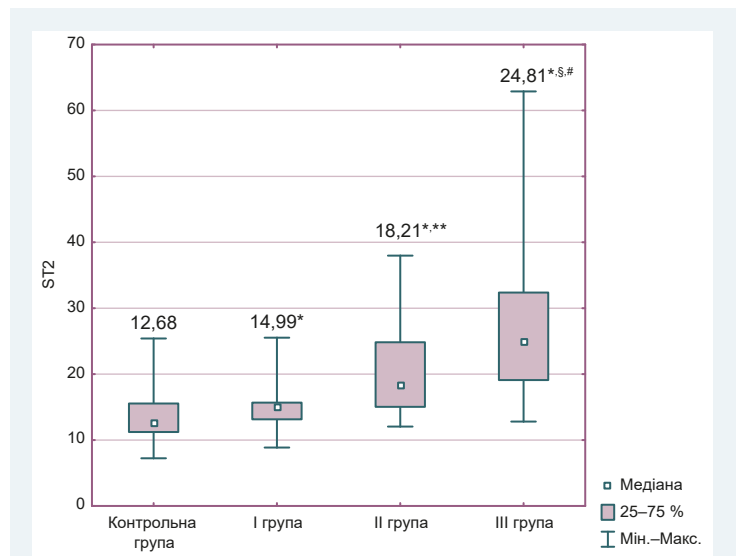
Статистичне опрацювання даних здійснили за допомогою програми Statistica 13.0 for Windows (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Гіпотезу про нормальність розподілу показників, які вивчали, перевіряли з використанням критерію Шапіро–Уїлка. Враховуючи, що більшість параметрів мала асиметричний розподіл, значення наведені як Ме (Q25 %; Q75 %), групи порівнювали, використовуючи критерій Манна–Уїтні, Краскела–Уоліса та  $\chi^2$ . Для оцінювання взаємозв'язку між ознаками використовували кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена ( $r$ ), коефіцієнта  $\gamma$ . Статистично значущими відмінності вважали при  $p < 0,05$ .

Під час дослідження дотримувалися принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), GCP (1996 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) та наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Усі пацієнти дали інформовану письмову згоду на збір та опрацювання інформації.

## Результати

За даними, що наведені на *рис. 1*, у пацієнтів із поєднаним перебігом ОАС і ГЕРХ концентрація маркера ST2 в сироватці крові була збільшеною порівняно з практично здоровими особами в 1,96 раза, з хворими на ГЕРХ – в 1,66 раза, з пацієнтами, які мали тільки ОАС, – в 1,36 раза ( $p < 0,001$ ). У хворих III групи виявили вплив важкості обструктивного апное на рівень маркера ST2 ( $\chi^2 = 14,83$ ,  $df = 2$ ,  $p < 0,05$ ), а також позитивний взаємозв'язок величини маркера ST2 з показниками кардіореспіраторного моніторингу: АНІ ( $r = +0,66$ ,  $p < 0,05$ ), оАНІ ( $r = +0,62$ ,  $p < 0,05$ ), ІД ( $r = +0,36$ ,  $p < 0,05$ ). У пацієнтів із синхронним перебігом ОАС і ГЕРХ виявили вірогідний взаємозв'язок між маркером ST2 та індексом Міокард дисперсійного картування ЕКГ ( $r = +0,51$ ,  $p < 0,05$ ).

Під час аналізу морфофункціональних показників ехокардіографії встановили, що у хворих із поєднаним перебігом ОАС і ГЕРХ наявна діастолічна дисфункція міокарда (*табл. 1*). Так, в обстежених III групи щодо пацієнтів, які включені в I та II групи, вірогідно зменшене співвідношення максимальної швидкості раннього і пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка (Е/А) (на  $-45,03$  % та на  $-8,18$  % відповідно,  $p < 0,05$ ); вірогідно збільшене співвідношення трансмітральної швидкості раннього діастолічного наповнення до швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця (Е/е') (на  $+24,62$  % та  $+8,58$  % відповідно,  $p < 0,05$ ). У III групі порівняно з хворими I групи зареєстрували також збільшення тривалості сповільнення піка раннього діастолічного наповнення



**Рис. 1.** Вміст маркера ST2 в сироватці крові пацієнтів, яких обстежили, нг/мл.

\*: вірогідна різниця порівняно з контрольною групою; \*\*: вірогідна різниця між I та II групами; #: вірогідна різниця між I та III групами; #: вірогідна різниця між II та III групами ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 1.** Показники діастолічної функції міокарда лівого шлуночка в обстежених

Показники, одиниці вимірювання	I група ГЕРХ (n = 31)	II група ОАС (n = 32)	III група ОАС + ГЕРХ (n = 72)
Е/А, ум. од.	1,240 (0,930; 1,460)	0,925 (0,810; 1,255)*	0,855 (0,685; 1,095)**#
DT, мс	165,0 (148,0; 191,0)	174,0 (150,5; 215,0)	191,0 (162,0; 223,5)**
Е/Е', ум. од.	5,89 (4,87; 6,61)	6,76 (5,78; 7,31)*	7,34 (6,29; 8,98)**#

\*: вірогідна різниця між I та II групами; \*\*: вірогідна різниця між I та III групами; #: вірогідна різниця між II та III групами ( $p < 0,05$ ).

лівого шлуночка (DT) на  $+15,8$  % ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів III групи визначили позитивний кореляційний зв'язок рівня маркера ST2 в сироватці крові з величиною Е/е' ( $r = +0,29$ ,  $p < 0,05$ ), тривалістю DT ( $r = +0,34$ ,  $p < 0,05$ ) і негативний взаємозв'язок з Е/А ( $r = -0,43$ ). Визначили, що у хворих із поєднаним перебігом ОАС і ГЕРХ при формуванні діастолічної дисфункції лівого шлуночка зростає сироватковий рівень ST2 ( $\chi^2 = 3,84$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,05$ ).

Розвиток у хворих із поєднаним перебігом ОАС і ГЕРХ діастолічної дисфункції лівого шлуночка, порушення де- і реполяризаційних властивостей кардіоміоцитів (збільшення індексу Міокард) супроводжувалось істотними патологічними змінами часових і частотних параметрів варіабельності серцевого ритму. Під час аналізу кореляційних зв'язків показників ВСР у цих хворих виявили позитивний взаємозв'язок рівня маркера ST2 із величиною SDNNi ( $r = +0,49$ ,  $p < 0,05$ ), TP ( $r = +0,54$ ,  $p < 0,05$ ), RMSSD ( $r = +0,33$ ,  $p < 0,05$ ), pNN50 ( $r = +0,31$ ,  $p < 0,05$ ), LF ( $r = +0,45$ ,  $p < 0,05$ ), HF ( $r = +0,49$ ,  $p < 0,05$ ), негативний зв'язок із LF/HF ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$ ).

## Обговорення

Вірогідне збільшення сироваткового рівня маркера ST2 у хворих із поєднаним перебігом ОАС і ГЕРХ

свідчить про загрозу несприятливих кардіоваскулярних подій у цих пацієнтів. Підвищення рівня маркера ST2 при обструктивному апное сну відзначають й інші автори [12, 13]. Так, Н. К. Khattak et al. (2018) виявили у хворих на ОАС збільшення сироваткової концентрації ST2 за наявності болю у грудній клітці [12]. У нашому дослідженні кардіалгії визначили у 8,2 % хворих, у 17,5 % пацієнтів зареєстрували серцеві аритмії. Варто зазначити, що у III групі рефлюксні болі у грудях і виразну печію (симптоми, які можуть маскувати прояви болю в ділянці серця) зафіксували у 31,9 % та у 81,9 % обстежених відповідно.

Протягом дослідження встановили вірогідний взаємозв'язок сироваткового рівня ST2 та величини індексу Міокард. Зв'язок цих показників, на наш погляд, має надзвичайно важливе діагностичне значення для виявлення у хворих із поєднаним перебігом ОАС і ГЕРХ серцевої патології з високим ризиком раптової смерті. Як відомо, збільшення індексу Міокард свідчить про порушення де- і реполяризаційних властивостей кардіоміоцитів, що може бути виявлене при перенапруженні міокарда шлуночків, порушенні послідовності деполіаризації, розвитку електrolітного дисбалансу, тобто станів, які можуть призвести до фатальних серцевих подій і потребують виконання додаткових обстежень. За даними Framingham Heart Study (2012), підвищення сироваткового рівня ST2 в пацієнтів без ознак серцево-судинних захворювань демонструє сильну асоціацію зі смертю від усіх причин протягом наступного року [13]. Враховуючи позитивний взаємозв'язок сироваткового рівня ST2 і величини індексу Міокард, дисперсійне картування ЕКГ (простий у виконанні та недорогий метод) доцільно використовувати для скринінгу серцево-судинних розладів у хворих із поєднаним перебігом ОАС і ГЕРХ.

Під час обстеження хворих на інфаркт міокарда, гіпертонічну хворобу, серцеву недостатність дослідники виявили, що між зростанням сироваткової концентрації маркера ST2 і показниками дисфункції міокарда лівого шлуночка наявна вірогідна кореляція [6, 7, 14, 15]. Вивчення аналогічних показників у пацієнтів із поєднаним перебігом ОАС і ГЕРХ також показало наявність вірогідного зв'язку між величиною ST2 і тривалістю сповільнення піка раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка, співвідношеннями максимальної швидкості раннього і пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка, трансмітральної швидкості раннього діастолічного наповнення до швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця. Як свідчать наведені дані, збільшення концентрації ST2 у сироватці крові пов'язано з розвитком у хворих із коморбідним перебігом ОАС і ГЕРХ діастолічної дисфункції міокарда. Аналогічні результати отримали А. D. Farcaş et al. (2017), які під час обстеження пацієнтів з ОАС також виявили позитивну кореляцію маркера ST2 із параметрами діастолічної функції лівого шлуночка [16].

Отже, в пацієнтів із поєднаним перебігом ОАС і ГЕРХ наявне підвищення рівня в сироватці крові маркера міокардального стресу ST2, яке в цих хворих асоційоване з порушеннями де- і реполяризаційних властивостей кардіоміоцитів і розвитком діастолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка.

## Висновки

1. Поєднаний перебіг обструктивного апное сну та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби супроводжується збільшенням ризику розвитку серцево-судинних подій. Це підтверджується вірогідним зростанням величини маркера міокардального стресу ST2 в сироватці крові порівняно з практично здоровими особами в 1,98 раза, хворими на ГЕРХ – в 1,65 раза, пацієнтами, які мали апное, – в 1,36 раза ( $p < 0,05$ ).

2. У хворих із коморбідним перебігом ОАС і ГЕРХ виявлена взаємодія маркера ST2 і ступеня важкості обструктивного апное сну ( $\chi^2 = 14,83$ ,  $df = 2$ ,  $p < 0,05$ ).

3. Підвищення рівня маркера міокардального стресу ST2 при синхронному перебігу ОАС і ГЕРХ асоційоване з порушеннями де- і реполяризаційних властивостей кардіоміоцитів і розвитком діастолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка.

**Перспективи подальших досліджень:** оцінити вміст параметрів оксидативного стресу для вдосконалення алгоритмів діагностики та методів корекції метаболічних порушень у хворих із поєднаним перебігом обструктивного апное сну та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 23.12.2019

Після доопрацювання / Revised: 30.01.2020

Прийнято до друку / Accepted: 04.02.2020

## Відомості про авторів:

Кривенко В. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2050-3954

Світлицька О. А., аспірант каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4987-8458

## Information about authors:

Kryvenko V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Svityltska O. A., MD, Postgraduate Student of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Кривенко В. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии ФПО, Запорозжский государственный медицинский университет, Украина.

Светлицкая О. А., аспирант каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии ФПО, Запорозжский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction / E. O. Weinberg, M. Shimpo, G. W. De Keulenaer et al. *Circulation*. 2002. Vol. 106. Iss. 23. P. 2961-2966. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9>

- [2] The confounding effects of non-cardiac pathologies on the interpretation of cardiac biomarkers / M. Nishimura, A. Brann, K.-W. Chang, A. S. Maisel. *Current Heart Failure Reports*. 2018. Vol. 15, Iss. 4. P. 239-249. <https://doi.org/10.1007/s11897-018-0398-4>
- [3] Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome-There is Meat on the Bone / A. Aleksova, A. Paldino, A. P. Beltrami et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2019. Vol. 8, Iss. 2. P. 270. <https://doi.org/10.3390/jcm8020270>
- [4] McCarthy C. P., Januzzi J. L. Soluble ST2 in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2018. Vol. 14, Iss. 1. P. 41-48. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.08.005>
- [5] Changes in inflammatory mediators as a result of intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome / V. Sozer, M. Kutnu, E. Atahan et al. *Clinical Respiratory Journal*. 2018. Vol. 12, Iss. 4. P. 1615-1622. <https://doi.org/10.1111/crj.12718>
- [6] Epithelial-derived nuclear IL-33 aggravates inflammation in the pathogenesis of reflux esophagitis / J. Shan, T. Oshima, T. Muto et al. *Journal of Gastroenterology*. 2015. Vol. 50, Iss. 4. P. 414-423. <https://doi.org/10.1007/s00535-014-0988-1>
- [7] Sateia M. J. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition Highlights and Modifications. *Chest*. 2014. Vol. 146, Iss. 5. P. 1387-1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
- [8] Relationship between esophageal motility and severity of gastroesophageal reflux disease according to the Los Angeles classification / L. Liu, S. Li, K. X. Zhu et al. *Medicine*. 2019. Vol. 98, Iss. 19. P. e15543. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000015543>
- [9] Функціональна діагностика : підруч. для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів закл.(ф-тів) післядиплом. освіти МОЗ України / О. Й. Жарінов та ін.; за ред. О. Й. Жарінова, Ю. А. Іваніва, В. О. Кудця. Київ : Четверта хвиля, 2018. 732 с.
- [10] Иванов Г. Г. Сула А. С. Анализ микрoальтераций ЭКГ методом дисперсионного картирования в клинической практике. Москва : Техносфера, 2014. 104 с.
- [11] Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi et al. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015. Vol. 28, Iss. 1. P. 1-U170. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- [12] Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Review of Prevalence, Treatment with Continuous Positive Airway Pressure, and Prognosis / H. K. Khattak, F. Hayat, S. V. Pamboukian et al. *Texas Heart Institute Journal*. 2018. Vol. 45, Iss. 3. P. 151-161. <https://doi.org/10.14503/thij-15-5678>
- [13] ST2 elevation in heart failure, predictive of a high early mortality / J. J. Dalal, A. Digrajkhar, B. Das et al. *Indian Heart Journal*. 2018. Vol. 70, Iss. 6. P. 822-827. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.08.019>
- [14] Symptoms of Obstructive Sleep Apnea, Gastroesophageal Reflux and the Risk of Barrett's Esophagus in a Population-Based Case-Control Study / A. Lindam, B. J. Kendall, A. P. Thrift et al. *Plos One*. 2015. Vol. 10, Iss. 6. P. e0129836. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129836>
- [15] Mandal S., Kent B. D. Obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Journal of Thoracic Disease*. 2018. Vol. 10. P. S4212-S4220. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.12.75>
- [16] Serum Soluble ST2 and Diastolic Dysfunction in Hypertensive Patients / A. D. Farcas, F. P. Anton, C. M. Goidescu et al. *Disease Markers*. 2017. P. 2714095. <https://doi.org/10.1155/2017/2714095>
- [6] Shan, J., Oshima, T., Muto, T., Yasuda, K., Fukui, H., Watari, J., Nakanishi, K., & Miwa, H. (2015). Epithelial-derived nuclear IL-33 aggravates inflammation in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Journal of Gastroenterology*, 50(4), 414-423. <https://doi.org/10.1007/s00535-014-0988-1>
- [7] Sateia, M. J. (2014). International Classification of Sleep Disorders-Third Edition Highlights and Modifications. *Chest*, 146(5), 1387-1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
- [8] Liu, L., Li, S., Zhu, K. X., Yu, W. H., Wang, H. J., Guo, J. Q., & Gao, H. W. (2019). Relationship between esophageal motility and severity of gastroesophageal reflux disease according to the Los Angeles classification. *Medicine*, 98(19), Article e15543. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000015543>
- [9] Zharinov, O. Y., Ivaniv, Yu. A., & Kuts, V. O. (Eds.). (2018). *Функціональна діагностика* [Functional diagnostics]. Kyiv, Ukraine. [in Ukrainian].
- [10] Ivanov, G. G., Sula, A. S. (2014) *Анализ микрoальтераций EKG методом дисперсионного картирования в клинической практике* [Analysis of ECG microalterations by the method of dispersion mapping in clinical practice]. Moscow, Russia: *Техносфера*. [in Russian].
- [11] Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afzal, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J. U. (2015). Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 28(1), 1-U170. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- [12] Khattak, H. K., Hayat, F., Pamboukian, S. V., Hahn, H. S., Schwartz, B. P., & Stein, P. K. (2018). Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Review of Prevalence, Treatment with Continuous Positive Airway Pressure, and Prognosis. *Texas Heart Institute Journal*, 45(3), 151-161. <https://doi.org/10.14503/thij-15-5678>
- [13] Dalal, J. J., Digrajkhar, A., Das, B., Bansal, M., Toomua, A., & Maisel, A. S. (2018). ST2 elevation in heart failure, predictive of a high early mortality. *Indian Heart Journal*, 70(6), 822-827. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.08.019>
- [14] Lindam, A., Kendall, B. J., Thrift, A. P., Macdonald, G. A., O'Brien, S., Lagergren, J., & Whiteman, D. C. (2015). Symptoms of Obstructive Sleep Apnea, Gastroesophageal Reflux and the Risk of Barrett's Esophagus in a Population-Based Case-Control Study. *Plos One*, 10(6), Article e0129836. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129836>
- [15] Mandal, S., & Kent, B. D. (2018). Obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Journal of Thoracic Disease*, 10, S4212-S4220. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.12.75>
- [16] Farcas, A. D., Anton, F. P., Goidescu, C. M., Gavrilă, I. L., Vida-Simiti, L. A., & Stoia, M. A. (2017). Serum Soluble ST2 and Diastolic Dysfunction in Hypertensive Patients. *Disease Markers*, Article 2714095. <https://doi.org/10.1155/2017/2714095>

## References

- [1] Weinberg, E. O., Shimpo, M., De Keulenaer, G. W., MacGillivray, C., Tominaga, S., Solomon, S. D., Rouleau, J. L., & Lee, R. T. (2002). Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*, 106(23), 2961-2966. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9>
- [2] Nishimura, M., Brann, A., Chang, K. -W., & Maisel, A. S. (2018). The confounding effects of non-cardiac pathologies on the interpretation of cardiac biomarkers. *Current Heart Failure Reports*, 15(4), 239-249. <https://doi.org/10.1007/s11897-018-0398-4>
- [3] Aleksova, A., Paldino, A., Beltrami, A. P., Padoan, L., Iacoviello, M., Sinagra, G., Emdin, M., & Maisel, A. S. (2019). Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome-There is Meat on the Bone. *Journal of Clinical Medicine*, 8(2), Article 270. <https://doi.org/10.3390/jcm8020270>
- [4] McCarthy, C. P., & Januzzi, J. L. (2018). Soluble ST2 in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*, 14(1), 41-48. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.08.005>
- [5] Sozer, V., Kutnu, M., Atahan, E., Ozturk, B. C., Hysi, E., Cabuk, C., Musellim, B., Simsek, G., & Uzun, H. (2018). Changes in inflammatory mediators as a result of intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Clinical Respiratory Journal*, 12(4), 1615-1622. <https://doi.org/10.1111/crj.12718>