

О. С. Никоненко¹, О. О. Танська²

¹Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

²КЛ «Феофанія», консультативна поліклініка ДУС
Київ, Україна

A. S. Nikonenko¹, O. O. Tanska²

¹State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

²СН «Feofaniya», polyclinic consultative SAM
Kyiv, Ukraine

ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ST2 ПРИ ВІДБОРІ ХВОРИХ НА ТРАНСПЛАНТАЦІЮ СЕРЦЯ ТА В ПОСТТРАНСПЛАНТАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

The ST2 diagnostic value in selection of patients for heart transplantation and post-transplant period

Резюме

Мета роботи. Вивчення діагностичного маркера ST2 у розвитку і важкості перебігу серцевої недостатності, оцінці стану транспланта і ризику розвитку кризи відторгнення, а також ризику смерті у хворих на серцево-судинні захворювання.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 41 хворих. Хворі умовно були розділені на дві групи: перша група – хворі, які мають хронічну серцеву недостатність (n = 28), контрольна група (n = 13) – хворі, яким була виконана ортотопічна трансплантація серця.

Результати та обговорення. У хворих на хронічну серцеву недостатність виявлено наявність підвищеного рівня ST2. Дослідження показали, що підвищення рівня ST2 відзначено в кардіоміоцитах, які відчувають механічне навантаження. Його рівень у крові тісно пов'язаний з тяжкістю серцевої недостатності, незалежно від ризику, на який вказує підвищення рівня NT-pro BNP. Також необхідно відзначити, що концентрація ST2-рецептора у хворих не залежить від етіології серцевої недостатності, віку та маси тіла, що підвищує надійність його визначення в клінічній практиці. Зміни рівня ST2 у хворих після ортотопічної трансплантації серця можуть бути потенційно корисними для виявлення гострого клітинного відторгнення, а також для контролю курсу лікування відторгнення.

Висновки. ST2 є одним з найбільш перспективних діагностичних маркерів розвитку і важкості перебігу серцевої недостатності, а також ри-

Abstract

Purpose of the study. Study ST2 diagnostic marker in the development and severity of heart failure, evaluation of transplant status and the risk of developing a rejection crisis, as well as the risk of death in patients with cardiovascular disease.

Material and methods. There were 41 patients under observation. The cases were conventionally divided into two groups: the first group of patients with chronic heart failure (n = 28), and the control group who performed orthotopic transplantation of the heart (n = 13).

Results and discussion. These results suggest that ST2 is a real marker of chronic heart failure or a good predictor of mortality in decompensated patients. Changes in ST2 levels in patients after orthotopic cardiac transplantation may be potentially useful in detecting acute cellular rejection, as well as in controlling rejection therapy. The article is devoted to the analysis of the prognostic role of the ST2 biomarker in the pre and post-transplantation period. ST2 is one of the most promising diagnostic markers for the development and severity of heart failure, as well as the risk of death in patients with cardiovascular disease. ST2 is expressed in cardiomyocytes in response to pathological processes and various mechanical damage in the heart, which allows to diagnose cardiovascular diseases even before clinical manifestations. It is likely that ST2 level measurement of heart transplantation may have a diagnostic and prognostic value when evaluating the graft state and the risk of developing rejection.

Conclusions. ST2 is one of the most promising diagnostic markers of development and severity of

зику смерті у хворих на серцево-судинні захворювання. ST2 експресується в кардіоміоцитах у відповідь на патологічні процеси і різні механічні пошкодження в серці, що дозволяє діагностувати серцево-судинні захворювання ще до клінічних проявів. Вимір рівня ST2 при трансплантації серця може мати діагностичне та прогностичне значення при оцінці стану трансплантата і ризику розвитку відторгнення.

Ключові слова: серцева недостатність, ST2, трансплантація серця, криза відторгнення.

heart failure, as well as the risk of death in patients with cardiovascular disease. ST2 is expressed in cardiomyocytes in response to pathological processes and various mechanical damage in the heart, which allows to diagnose cardiovascular diseases even before clinical manifestations. Measuring the level of ST2 for heart transplantation may have a diagnostic and prognostic value in evaluating the condition of the graft and the risk of developing rejection.

Keywords: heart failure, ST2, heart transplantation, rejection crisis.

ВСТУП

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смертності в усьому світі, при цьому, не дивлячись на розвиток медикаментозної терапії та хірургічних методів, з кожним роком цей показник тільки збільшується. Актуальним питанням є пошук нових методик, маркерів, що дозволяють виявити ССЗ ще на ранніх етапах розвитку, коли їх лікування найбільш ефективно. На сьогоднішній день одним з найбільш перспективних біомаркерів серцевої недостатності (СН) є ST2 [1]. Це новітній маркер, який використовується в першу чергу для прогнозування ризику серцевої недостатності, у чому інформативніше таких маркерів ССЗ, як BNP і NT-pro BNP. Поряд з цим біомаркер ST2 використовується для прогнозування несприятливого розвитку СН та ішемічної хвороби серця, а також летальності пацієнтів, з раніше підтвердженим діагнозом ССЗ [2]. ST2 експресується в кардіоміоцитах у відповідь на патологічні процеси та різні механічні пошкодження, це дозволяє своєчасно надати допомогу хворому ще на ранніх етапах розвитку захворювання. Результати клінічних досліджень показали, що у пацієнтів з СН підвищення концентрації ST2 вірогідно пов'язане з тяжкістю захворювання [3]. На відміну від інших біомаркерів концентрація ST2 в крові пацієнта швидко змінюється, що дозволяє своєчасно коригувати лікування [4–6].

Одна з головних переваг ST2 є можливість поставити діагноз СН у хворих ще на безсимптомній стадії, на відміну від BNP і NT-pro BNP, рівень яких збільшується при розвитку симптомів захворювання. ST2 є одним з найбільш перспективних діагностичних маркерів розвитку і важкості перебігу серцевої недостатності, а також ризику смерті у хворих на серцево-судинні захворювання. Вимір рівня ST2 при трансплантації серця може мати діагностичне та прогностичне значення при оцінці стану трансплантата і ризику розвитку відторгнення. На теперішній час клінічних даних про роль біомаркерів при трансплантації серця накопичено недостатньо, необхідні подальші дослідження зв'язку рівня ST2 з різними клінічними та лабораторними по-

казниками у реципієнтів.

Структура та функція ST2. ST2 (for growth stimulation expressed gene 2, також відомий як T1, IL1RL1 або Fit1) був відкритий в 1989 році. ST2 – член сімейства рецепторів інтерлейкіну-1 (IL-1) [7]. Він має чотири ізоформи, які є транскрипційними продуктами гена, два з яких безпосередньо залучені в розвиток ССЗ: розчинна форма (sST2) та мембран-пов'язана форма рецептора (ST2L) [8]. Цитокін інтерлейкін-33 (IL-33) є функціональним лігандом ST2L, він зв'язується з ST2L на клітинній мембрані в процесах запалення [9–14]. Weinberg з співавт. проаналізували зв'язок між ремоделюванням серця в умовах патології та підвищення рівня ST2 [15]. sST2 може бути помилковим рецептором для IL-33, тим самим знижуючи кардіозахисну дію останнього, яке складається в уповільненні процесів фіброзу, гіпертрофії, збереженні функцій шлуночка, підвищенні виживання. Відповідь здорової серцевої тканини на пошкодження або механічний стрес, включає продукцію та зв'язування IL-33 з ST2, тим самим запускається кардіозахисний каскад запобігання фіброзу, ремоделювання серця та СН. При збільшенні концентрації ST2-рецептора відбувається зміна позаклітинного матриксу, що призводить до збільшення фіброзу, прогресуванню гіпертрофії або дилатації порожнин серця, що, в свою чергу, спричиняє зниження скорочувальної здатності міокарду [16].

ST2 бере участь в регуляції позаклітинного обміну і запалення, а також впливає на електричні сигнали між кардіоміоцитами, що може бути пов'язане з фатальними серцевими аритміями [17].

Переваги ST2, як біомаркеру серцевої недостатності. В останні роки велика увага приділяється біомаркерам, як засобам отримання необхідної прогностичної та діагностичної інформації про пацієнта; багато біомаркерів вже зарекомендували себе, як індикатори стану здоров'я. Відомо, що підвищення концентрації натрійуретичного пептиду (BNP) та N-термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-pro BNP) прямо пов'язане з гемодинамічним стресом [18]. BNP і NT-pro BNP знайшли широке застосування в сучасній практиці. В першу чергу, це пов'язано з тим, що вони мають високу діагнос-

тичну здатність. Але поряд з цим натрійуретичні пептиди мають ряд недоліків, серед яких: вплив вікових та гендерних особливостей; маси тіла пацієнта; наявності інших захворювань, наприклад, хронічної обструктивної хвороби легень, ниркової недостатності або бронхіальної астми у пацієнтів без СН, що може бути причиною гіпердіагностики СН [5, 21]. Клінічні дослідження у хворих з СН показали, що маркером, підвищення концентрації якого, вірогідно, пов'язане з тяжкістю захворювання, а також незалежним предиктором високого ризику розвитку ускладнень є ST2. Експериментальні дослідження показали, що підвищення рівня ST2 відзначено в кардіоміоцитах, які відчувають механічне навантаження [10]. Його рівень у крові тісно пов'язаний з тяжкістю СН, незалежно від ризику, на який вказує підвищення рівня NT-pro BNP [22]. Як правило, концентрація ST2 у здорових осіб не перевищує 18 нг/мл, концентрація вище 35 нг/мл свідчить про існування підвищеного ризику ускладнень серцево-судинних захворювань [23]. Також, необхідно відзначити, що концентрація ST2-рецептора у хворих не залежить від етіології СН, віку і маси тіла, що підвищує надійність його визначення в клінічній практиці [24]. На відміну від інших біомаркерів рівень ST2 швидко змінюється у відповідь на лікування, його використання можливе при моніторингу захворювання і корекції терапії [25].

ST2 при серцевої недостатності. Дослідження Weinberg показали підвищення рівня концентрації sST2 незабаром після інфаркту міокарда у 69 учасників дослідження [2]. Це було розглянуто, як прогностичний фактор серцевої недостатності, виходячи з зниження протективної дії IL-33 на кардіоміоцити. Були проаналізовані зразки сироватки пацієнтів у 1, 14 і 90 днів після перенесеного інфаркту. Рівень ST2 в циркуляції був збільшений на 1-й день ($3,8 \pm 0,4$ нг/мл, $p = 0,001$) в порівнянні з 14-м днем ($0,98 \pm 0,06$ нг/мл) та на 90 добу ($0,79 \pm 0,07$ нг/мл). Результати свідчать про підвищену концентрацію біохімічного маркера в перші дні після інфаркту міокарду. Ряд авторів висловлює пропозицію про ефективність використання багатомаркерних стратегій в моніторингу ССЗ, яка здатна більш точно відображати ключові ланки патогенезу та перебігу захворювання у кожного конкретного пацієнта. Підвищення в сироватці крові рівнів NT-pro BNP, sST2 у пацієнтів з серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка в порівнянні з контрольною групою дозволяє збільшити прогностичну значимість дослідження [22, 26].

Незалежно від наявності інших клінічних та біохімічних предикторів (включаючи BNP, NT-pro BNP і СРБ) в багатовимірній моделі Кокса ST2-рецептор зберігав свою прогностичну значимість, причому в рівній мірі у пацієнтів з СН із

збереженою і порушеною систолічною функцією лівого шлуночка [27]. Комбіноване використання ST2 і BNP підвищує прогностичну цінність цих біологічних пептидів в порівнянні з їх роздільним визначенням: смертність протягом першого року була максимальною у пацієнтів, які мали найбільш високі значення концентрацій обох біомаркерів (42% в порівнянні з 28% у всіх пацієнтів з СН ($p < 0,001$)). Представлені дані підтверджують, що багатомаркерна стратегія має потенційно більш широкі можливості в стратифікації ризику у хворих з хронічною серцевою недостатністю [21].

Згідно з дослідженнями Dieplinger, оцінка sST2 не дозволяла виявити відмінностей між пацієнтами, що страждають на задишку в наслідок СН, і пацієнтами, що страждають запальними захворюваннями легень, тим самим обмежуючи можливість диференціальної діагностики [28, 29, 30]. Наявність супутньої патології у пацієнтів з діагностованою серцевою недостатністю, може послужити причиною їх помилкової стратифікації в групу більш високого ризику, що пояснюється підвищенням даних маркерів при багатьох захворюваннях [2]. Наприклад, хронічна обструктивна хвороба легень або бронхіальна астма у пацієнтів без СН може бути причиною гіпердіагностики СН в 12% випадків, пневмонія/бронхіт – 12%, гострий коронарний синдром – 12%, аритмія/брадикардія – 8%, тромбоемболія легеневої артерії – 3% [20, 31].

Rehman вираховував чутливість та специфічність (72% і 56%, відповідно), позитивну та негативну передбачувану значимість (39% і 84%, відповідно) для sST2, як предиктору смертності [27]. Були проаналізовані зразки сироватки від 346 пацієнтів. Рівень концентрації ST2 був особливо підвищений у тих пацієнтів, які померли в перший рік. Коли були підвищені рівні ST2 і натрійуретичного пептиду, найвищі показники смертності спостерігалися в сукупному аналізі ризиків ($p < 0,001$). У пацієнтів з низьким вмістом обох маркерів прогноз був найсприятливішим. Ці результати підтверджені подальшими дослідженнями, які дозволяли вважати sST2 реальним маркером гострої ХСН та/або значущим предиктором смертності у декомпенсованих пацієнтів [10, 26].

ST2 при трансплантації серця. В даний час ендоміокардіальна біопсія (ЕМБ) – це єдина стандартизована процедура для діагностики гострого відторгнення трансплантату. У зв'язку з ускладненнями існує очевидна необхідність в розробці нового, не інвазивного діагностичного способу, який може виявити не тільки гостре клітинне відторгнення, а й контролювати хід терапії [32, 33].

З огляду на подвійну роль ST2 в імунній відповіді, можна припустити, що зміни його рівня можуть бути потенційно корисними для виявлення гострого клітинного відторгнення, а також для контролю курсу лікування відторгнення [34]. Не-

зважаючи на прогрес в імуносупресивній терапії, 30–40% пацієнтів з пересадженим серцем переживають мінімум один епізод гострого клітинного відторгнення протягом першого року після трансплантації серця, а дисфункція трансплантату є причиною 12% смертей у цей період [35].

В експериментальних дослідженнях, проведених на мишах, було виявлено, що при відторгненні серцевих аллотрансплантатів спостерігалася підвищена експресія sST2 [36]. У дослідженні Brunner був виявлений зв'язок між концентрацією IL-33 та пролонгацією функції аллотрансплантату у мишей [37]. IL-33, як вважають, стимулює утворення клітин та цитокінів, характерних для Th2-опосередкованого (гуморального відторгнення) імунної відповіді. Тварини, які одержували щодня IL-33 (внутрішньочеревно), мали більш високі показники функціонування та виживання аллотрансплантату, ніж тварини, які не отримували IL-33. Автори зробили висновок, що IL-33 може бути використаний, як терапевтичний засіб для зниження ймовірності гуморального відторгнення при трансплантації органів.

Pascual-Figal досліджував зв'язок sST2 з гострим відторгненням [34]. Були відібрані 26 хворих у віці 52 ± 14 років (76% чоловіки) з гострим відторгненням в перший рік після трансплантації, ґрунтуючись на клінічних проявах та підтвердженій ендоміокардіальною біопсією. Всі пацієнти отримували стандартний курс трикомпонентної імуносупресії, в тому числі циклоспорин (73%) або такролімус (27%), мікрофенолата мофетіл та преднізолон. Дані дослідження зразків крові показували значне зростання концентрації sST2 в умовах гострого відторгнення (130 нг/мл: від 60 до 238 нг/мл), в порівнянні з умовами без відторгнення (51 нг/мл: від 28 до 80 нг/мл; $p = 0,002$). Після проведення курсу терапії спостерігалася значне зниження рівня sST2, практично до вихідних значень. При цьому було відзначено, що концентрація sST2 корелює з важкістю відторгнення. Найбільш високі значення концентрації sST2 мали місце у пацієнтів з важким ступенем відторгнення (3R), порівняно з більш легким відторгненням ($p < 0,023$).

Ці дані підтверджуються і в дослідженні Januzzi, в якому також відзначена зв'язок sST2 з гострим клітинним відторгненням трансплантованого серця, а також з прогнозуванням смертності у віддаленому періоді [38]. Було обстежено 68 пацієнтів з гострим клітинним відторгненням ступеня 1R і вище (61 пацієнт з відторгненням ступеня 1R і 7 пацієнтів з 2R) і 31 пацієнт з антитілоопосередкованим відторгненням (AMR). Середнє значення sST2 було вище у пацієнтів з гострим клітинним відторгненням трансплантату, на відміну від пацієнтів з AMR. Було відзначено, що саме при концентрації sST2 вище 30 нг/мл у пацієнтів спостерігається розвиток гострого клітинного

відторгнення (чутливість 38%, специфічність 80%, позитивна передбачувана значимість 42%, негативна передбачувана значимість 77%). При цьому медіана концентрації sST2 була вище у тих пацієнтів, у яких спостерігався високий ризик смерті (19,6 і 14,7 нг/мл, відповідно, $p = 0,08$). Також було виявлено, що при концентрації sST2 вище 30 нг/мл ризик смерті пацієнта збільшується в 3 рази. Автори особливо відзначають, що підвищення концентрації sST2 з'являється задовго до відторгнення, а концентрація біомаркеру змінюється в залежності від тяжкості стану пацієнта.

Таким чином, отримані в останні роки дані дозволяють вважати, що вимірювання концентрації sST2 може увійти в практику ведення реципієнтів серця, в якості раннього предиктору ризику смерті пацієнта, а також в якості достовірного неінвазивного предиктору гострого відторгнення трансплантату, що сприятиме поліпшенню клінічних результатів трансплантації серця.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчення діагностичного маркера ST2 у розвитку і важкості перебігу серцевої недостатності, оцінці стану трансплантату та ризику розвитку кризи відторгнення, а також ризику смерті у хворих на серцево-судинні захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 41 хворий, 28 з них – хворі на хронічну серцеву недостатність. Чоловіків було 22, жінок 4. Хворі, у віці 24–64 років, перебували на стаціонарному лікуванні в КЛ «Феофанія» ДУС, центр торакальної і серцево-судинної хірургії. Тривалість хвороби зі слів пацієнтів 3–5 років. Контрольну групу склали 13 пацієнтів, яким була виконана ортотопічна трансплантація серця. Клінічна характеристика груп представлена у таблицях 1, 2, 3, 4, 5, та на рисунку 1.

Ретроспективно проаналізовані зразки сироватки від 41 пацієнта. Рівень концентрації ST2 був особливо підвищений у тих пацієнтів, які померли в перший рік. У пацієнтів з низьким вмістом маркера прогноз був найсприятливішим (референтні значення ST2 – 18–35 нг/мл). Ці результати дозволяли вважати sST2 реальним маркером хронічної серцевої недостатності або предиктором смертності у декомпенсованих пацієнтів [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У хворих на хронічну серцеву недостатність виявлено наявність підвищеного рівня ST2. Дослідження показали, що підвищення рівня ST2

відзначено в кардіоміоцитах, які відчувають механічне навантаження. Його рівень у крові тісно пов'язаний з тяжкістю серцевої недостатності, незалежно від ризику, на який вказує підвищення рівня NT-pro BNP.

У хворих в групі ФВ < 25% (n = 14) спостерігалось значне підвищення рівня ST2 від 85 до 250 нг/мл. При цьому фракція викиду лівого шлуночка по даним ЕХО-КГ становила $21 \pm 2\%$. Двоє хворих з даної групи загинули в перший місяць спостереження.

В групі ФВ > 25–35% (n = 8) підвищення рівня ST2 від 100 до 196 нг/мл (до лікування).

В групі ФВ > 35% (n = 6) підвищення рівня

ST2 від 27 до 36 нг/мл не спостерігалось. Також необхідно відзначити, що концентрація ST2 у хворих не залежить від етіології серцевої недостатності, віку та маси тіла, що підвищує надійність його визначення в клінічній практиці.

В контрольній групі рівень ST2 від < 12,5 до 65,79 нг/мл, троє хворих мали підвищений рівень ST2, це було обумовлено значною частотою, та не виконанням рекомендацій лікаря. Зміни рівня ST2 у хворих після ортотопічної трансплантації серця можуть бути потенційно корисними для виявлення гострого клітинного відторгнення, а також для контролю курсу лікування відторгнення.

Таблиця 1

Клінічна характеристика реципієнтів серця

Параметри		Показники, n = 28 (%)
Стать	Чоловіки	22 (85%)
	Жінки	4 (15%)
Вік, років		24–64
Діагноз	ДКМП	20 (77%)
	ІХС	6 (13%)
Супутні захворювання		
Цукровий діабет		3 (11,5%)
Артеріальна гіпертензія		5 (19,2%)
Захворювання нирок		2 (7,7%)

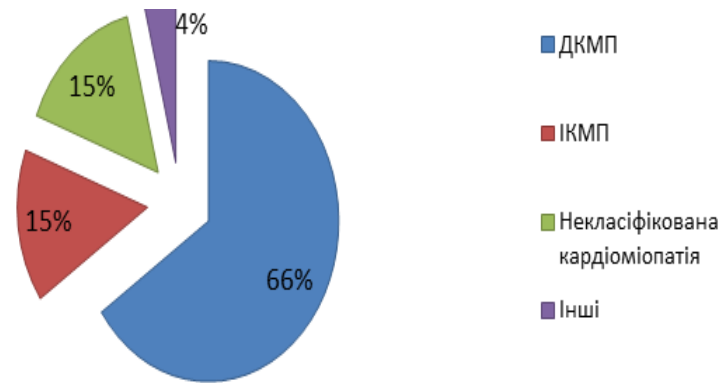


Рис. 1. Етіологія серцевої недостатності реципієнтів (n = 28)

Таблиця 2

Систолічна функція лівого шлуночка реципієнтів

Показники	До ОТС (n = 28; M, min–max)
КДО – ЛШ (мл; М-режим)	214 (14–414)
КСО – ЛШ (мл; М-режим)	161,6 (102–309)
УО – ЛШ (мл; М-режим)	43,3 (25–121)
ФВ – ЛШ (%; М-режим)	16,6 (10–32)
КДО – ЛШ (мл; В-режим)	223,7 (127–437)
КСО – ЛШ (мл; В-режим)	174,4(93–367)
УО – ЛШ (мл; В-режим)	38,7 (25–112)
ФВ – ЛШ (%; В-режим)	15(10–31)

Таблиця 3

Параметри центральної гемодинаміки до ОТС

Показники	До ОТС (n = 28; M, min-max)
Спиро ВЕПVO2 max (мл/кг/мин)	11,8 (5,1-16)
ДЛА сист. (мм рт. ст.)	35,7 (19-52)
ТПГ	10,7 (8-15)
ВУДА	4,05 (1,7-5)

Таблиця 4

Систолічна функція правого шлуночка реципієнтів до ОТС

Показники	До ОТС (n = 28; M, min-max)
Передньо-задній розмір ПШ	33,8 (22-50)
ФВ ПШ (%)	34,1 (27-50)
КДО-ПШ (мл)	94,5 (59-171)
КСО-ПШ (мл)	61,2 (29-125)
TAPSE	12,7 (7-19)

Таблиця 5

Параметри центральної гемодинаміки після ОТС

Показники	Після ОТС (n = 13; M, min-max)
КДО-ЛШ (мл; М-режим)	96 (66-123)
КСО-ЛШ (мл; М-режим)	32,3 (11-54)
УО-ЛШ (мл; М-режим)	63,7 (45-80)
ФВ-ЛШ (%; М-режим)	67 (59-83)
Передньо-задній розмір ПШ	28,2 (18-42)
ФВ ПШ (%)	51 (45-62)

ВИСНОВКИ

Результати досліджень показали, що у пацієнтів з СН підвищення концентрації ST2 вірогідно пов'язане з тяжкістю захворювання, незалежно від впливу інших біомаркерів. На відміну від інших біомаркерів концентрація ST2 у крові пацієнта швидко змінюється, що дозволяє своєчасно коригувати лікування.

Одна з головних переваг ST2 – можливість поставити діагноз серцевої недостатності у хворих ще на безсимптомній стадії. Виявлення пацієнтів з підвищеним рівнем ST2 в момент виписки зі стаціонару дозволяє істотно знизити ризик їх повторної госпіталізації або смерті.

Із досліджуваних показників найбільшою діагностичною значимістю при відторгненні трансплантованого серця у віддалені терміни після трансплантації володіє ST2, і його застосування в складі комплексних тестів з іншими біомаркерами дозволяє поліпшити чутливість неінвазивної діагностики відторгнення.

Таким чином, отримані дані дозволяють вважати, що вимірювання концентрації sST2 може увійти в практику ведення реципієнтів серця, в якості раннього предиктора ризику смерті пацієнта, а також в якості достовірного неінвазивного предиктора гострого відторгнення трансплантату, що сприятиме поліпшенню клінічних результатів трансплантації серця.

ЛІТЕРАТУРА

1. Dorofeykov V. V. ST2 – a new marker of cardiac insufficiency and prognosis of patients with cardiovascular diseases. *Laboratoriya*, 2014, № 4, pp. 10–12.
2. Weinberg E. O. ST2 protein in heart disease: From discovery to mechanisms and prognostic value. *Biomark. Med.*, 2009, № 3, pp. 495–511.
3. Dieplinger B., Januzzi J. L. Jr., Steinmair M. et al. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma – the Presage ST2 assay. *Clin. Chim. Acta*, 2009, vol. 409, pp. 33–40.
4. Mueller T., Dieplinger B., Gegenhuber A. et al. Increased plasma concentrations of sST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Clin. Chem.*, 2008, vol. 54, pp. 752–756.
5. Wojtczak-Soska K., Pietrucha T., Sakowicz A.,

- Lelonek M. Soluble ST2 protein in chronic heart failure is independent of traditional factors. *Clinical research*, 2013, vol. 9, № 1, pp. 21–26.
6. Shimpo M., Morrow D. A., Weinberg E. O. et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation*, 2004, vol. 109, pp. 2186–2190.
7. Schmitz J., Owyang A., Oldham E., et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor related protein ST2 and induces Thelper2-associated cytokines. *Immunity*, 2005, vol. 23, № 5, pp. 479–490.
8. Daniels L. B., Clopton P., Iqbal N., Tran K., Maisel A. S. Association of ST2 levels with cardiac structure and function and mortality in outpatients. *Am. Heart J.*, 2010, vol. 160, pp. 721–728.
9. Ciccone M. M., Cortese F., Gesualdo M. et al. A Novel Cardiac Bio-Marker: ST2: A Review. *Molecules*, 2013, vol. 18, № 12, pp. 15314–15328.
10. Diez J. Serum soluble ST2 as a biochemical marker of acute heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008, vol. 52, pp. 1466–1467.
11. Kakkar R., Lee R. T. The IL-33/ST2 pathway: Therapeutic target and novel biomarker. *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2008, vol. 7, № 10, pp. 827–840.
12. Bartunek J., Delrue L., van Durme F. et al. Non-myocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008, vol. 52, pp. 2166–2174.
13. Bhardwaj A., Januzzi J. L. Jr. ST2: a novel biomarker for heart failure. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 2010, vol. 10, iss. 4, pp. 459–464.
14. Lupón J., Antonio M., Galán A. et al. Combined Use of the Novel Biomarkers High-Sensitivity Troponin T and ST2 for Heart Failure Risk Stratification vs Conventional Assessment. *Mayo. Clin. Proc.*, 2013, vol. 88, № 3, pp. 234–243.
15. Weinberg E. O., Shimpo M., DeKeulenaer G. W. et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*, 2002, vol. 106, pp. 2961–2966.
16. Maisel A. S. [Ed] *Cardiac Biomarkers: Expert Advice for Clinicians*, 2012. <https://www.amazon.com/Cardiac-Biomarkers-Expert-Advice-Clinicians/dp/9350255642>.
17. Seki K., Sanada S., Kudinova A. Y. et al. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2. *Circ. Hear Fail*, 2009, vol. 2, № 6, pp. 684–691. DOI: 10.1161/circheartfailure.109.873240.
18. Januzzi J. L., Peacock W. F., Maisel A. S. 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 vol. 50, № 7, pp. 607–613.
19. Chen L. Q., de Lemos J. A., Das S. R. et al. Soluble ST2 is associated with all-cause and cardiovascular mortality in a population-based cohort: The Dallas Heart Study. *Clin. Chem.*, 2013, vol. 59, pp. 536–546.
20. Van Kimmenade R. R., Pinto Y. M., Bayes-Genis A. et al. Usefulness of intermediate amino terminal pro-brain natriuretic peptide concentration for diagnosis and prognosis in acute heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 2006, vol. 98, pp. 386–390.
21. Protasov V. N., Skvorcov A. A., Koshkina D. E. The modern biomarkers use in the stratification of the risk of patients with heart failure. *Kardiologicheskii vestnik*, 2014, No 4, pp. 100–105.
22. Sabatine M. S., Morrow D. A., Higgins L. J. et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*, 2008, vol. 117, pp. 1936–1944.
23. Baba Y., Maeda K., Yashiro T. et al. GATA2 is a critical trans activator for the human IL1RL1/ST2 promoter in mast cells/basophils: Opposing roles for GATA2 and GATA1 in human IL-1RL1/ST2 gene expression. *J. Biol. Chem.*, 2012, vol. 287, pp. 32689–32696.
24. Ho J. E., Chen W. Y., Chen M. H. et al. Common genetic variation at the IL1RL1 locus regulates IL-33/ST2 signaling. *J. Clin. Invest.*, 2013, vol. 123, № 10, pp. 4208–4218.
25. Boisot S., Beede J., Isakson S. et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized HF. *J. Card. Fail*, 2008, vol. 14, № 9, pp. 732–738.
26. Pascual-Figal D. A., Manzano-Fernandez S., Boronat M. et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: Complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur. J. Heart Fail*, 2011, vol. 13, pp. 718–725.
27. Rehman S. U., Mueller T., Januzzi J. L. Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute HF. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008, vol. 52, pp. 1458–1465.
28. Dieplinger B., Gegenhuber A., Kaar G., Poelz W. Prognostic value of established and novel biomarkers in patients with shortness of breath attending an emergency department. *Clin.*

Biochem., 2010, vol. 43, pp. 714–719.

29. Kuroiwa K., Arai T., Okazaki H. Identification of human ST2 protein in the sera of patients with autoimmune diseases. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, vol. 284, pp. 1104–1108.

30. Socrates T., de Filippi C., Reichlin T. et al. Interleukin family member ST2 and mortality in acute dyspnoea. *J. Intern. Med.*, 2010, vol. 268, № 5, pp. 493–500. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02263.x.

31. Caporali A., Meloni M., Miller A. M. et al. Soluble ST2 is regulated by p75 neurotrophin receptor and predicts mortality in diabetic patients with critical limb ischemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2012, vol. 32, № 12, pp. 149–160. DOI: 10.1161/atvbaha.112.300497.

32. Gautier S. V., Shevchenko A. O., Poptsov V. N. A patient with a transplanted heart. *Manual for doctors on management of patients who underwent heart transplantation*, Moskva – Tver, OOO Izdatelstvovo «Triada», 2014, (in Russian).

33. Shevchenko A. O., Tyunyaeva I. Yu., Nasyrova A. A. et al. The method of early screening

of the humoral rejection of the transplanted heart. Patent RF № 2557699, ot 29 iyunya, 2015, (in Russian).

34. Pascual-Figal D. A., Garrido I. P., Blanco R. et al. Soluble ST2 is a marker for acute cardiac allograft rejection. *Ann. Sur. Thorac.*, 2011, vol. 92, № 6, pp. 2118–2124.

35. Stehlik J., Starling R. C., Movsesian M. A. et al. Utility of long-term surveillance endomyocardial biopsy: a multi-institutional analysis. *J. Heart Lung Transplant.*, 2006, vol. 25, pp. 1402–1409.

36. Turnquist H. R., Zhao Z., Rosborough B. R. et al. IL-33 expands suppressive CD11b+Gr-1 (int) and regulatory T cells, including ST2L+ Foxp3+ cells, and mediate sregulatory Tcell-dependent promotion of cardiac allograft survival. *J. Immunol.*, 2011, vol. 187, № 9, pp. 4598–4610.

37. Brunner S. M., Schiechl G., Falk W. Interleukin-33 prolongs allograft survival during chronic cardiac rejection. *Transpl. Int.*, 2011, vol. 24, № 10, pp. 1027–1039. DOI:10.1111/j.14322277.2011.01306.x

Стаття надійшла до редакції 16.11.2018