

УДК:

Л.В. Журавльова, д.мед.н, професор; М.В. Кулікова

/Харківський національний медичний університет/

БІОМАРКЕРИ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ: НОВІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ

Резюме

У статті представлені сучасні дані літератури щодо нових перспективних біомаркерів, які відображають різні патологічні механізми і можуть використовуватися для оцінки ризику розвитку ускладнень у пацієнтів з серцевою недостатністю.

Ключові слова: серцева недостатність, натрійуретичні пептиди, стимулюючий фактор росту ST2, ендотелін, галектін-3, копептін.

Частота розвитку серцевої недостатності (СН) в загальній популяції досягла порогу епідемії, що є дуже важливою проблемою для сучасної медицини. Поширеність СН серед дорослого населення розвинених країн становить 1-2%, а з віком зростає більше ніж на 10%. Кожний шостий пацієнт, що звертається до медичних закладів зі скаргами на задишку під час навантаження, має не діагностовану своєчасно СН [1]. В першу чергу, діагноз СН встановлюють за даними аналізу анамнезу та клінічних проявів. Проте, ці методи мають дуже низьку чутливість та специфічність. У зв'язку з тим, що прогресування СН призводить до розвитку ускладнень, що можуть загрожувати життю, більш точна діагностика СН є дуже важливим аспектом. Крім того, навіть за умови своєчасної діагностики СН, дуже складно оцінити ступень важкості та прогноз перебігу захворювання для хворого, що суттєво обмежує можливості оцінки ризику розвитку ускладнень та вибору вірної тактики лікування. Тому, вірогідність несприятливого перебігу СН у

більшості пацієнтів дуже висока.

Останніми роками спостерігається вражаючий успіх в галузі вивчення біомаркерів, що використовуються для діагностики у пацієнтів з СН. Дослідження цих маркерів поглибило базу знань, приділяючи більше уваги основним патофізіологічним механізмам, що виникають у пацієнтів з гострою та хронічною СН. Останні технічні досягнення дали змогу швидко вимірювати навіть невелику кількість цих білків за допомогою аналізів підвищеної чутливості. У зв'язку з високою поширеністю супутніх захворювань, пов'язаних з СН, інтегрований підхід з використанням кількох біомаркерів показав перспективу у прогнозуванні смертності, покращенні стратифікації ризиків та скороченні повторних госпіталізацій.

Біомаркери, з їх об'єктивністю та широкою доступністю, мають невід'ємну роль у поліпшенні керування СН. Багатомаркерний підхід необхідний для адекватної оцінки профілю ризику конкретного пацієнта з СН. Як наслідок, значні зусилля були спрямовані на дослідження біомаркерів, що призвели до появи кількох нових перспективних кардіологічних маркерів для діагностики СН та стратифікації ризику.

Передсердний (ANP), мозковий (BNP) та С-натрійуретичний (CNP) пептиди є представниками гормонів, що продукують передсердя, шлуночки та ендотеліальні клітини (ЕК) судин. Рецептори для натрійуретичних пептидів – А, В та С ідентифіковані в мозку, судинах, нирках, наднирниках та легенях. Під впливом ферменту нейтральної ендопептидази, найбільша кількість якого спостерігається в клітинах епітелію проксимального каналця нефрону, здійснюється деградація натрійуретичних пептидів.

Підвищення тиску в лівому шлуночку серця призводить до збільшення напруження міокарду, що є стимулом для секреції натрійуретичних пептидів. При серцево-судинних захворюваннях (ССЗ) вони відображають скорочувальну функцію серця, тому можуть бути використані для

діагностики СН до проведення відповідних інструментальних досліджень. У хворих на СН плазматичні рівні ANP та BNP збільшуються пропорційно загрозі зупинки серця. Так, при гострому інфаркті міокарду рівень натрійуретичних пептидів різко збільшується. Найбільш значущим з точки зору діагностичних та прогностичних цілей є BNP. Це пов'язано з тим, що BNP секретується в шлуночках серця та безпосередньо відображає навантаження на міокард. Плазматичний рівень ANP у хворих на миготливу аритмію з часом знижується, що пояснюється зменшенням секреторної активності передсердь.

Зріла форма BNP, що секретується переважно в шлуночках серця, виникає з високомолекулярного попередника proBNP. Біологічно активний BNP людини (BNP-32) складається з 32 C-термінальних амінокислотних залишків. BNP накопичується в кардіальній тканині людини головним чином як BNP-32 та в меншій кількості в вигляді попередника proBNP. В плазмі циркулюють BNP-32, високомолекулярна форма BNP та N-термінальна частина proBNP, що згодом розщеплюється на NT-proBNP та mid-proBNP. Були отримані дані, що концентрація NT-proBNP в чотири рази вище концентрації BNP-32 у хворих з гострим інфарктом міокарду та СН, тобто це найбільш інформативний маркер ранньої кардіальної дисфункції в порівнянні з BNP-32. BNP сприяє подібним ефектам, що характерні для ANP, а саме - діуретичному, натрійуретичному та гіпотензивному. Підвищення його рівня в плазмі крові спостерігається при порушенні функції серця, нирковій недостатності, захворюваннях печінки та у хворих з різними формами вторинної артеріальної гіпертензії. Крім того, визначення рівня BNP дає змогу прогнозувати ризик раптової смерті у хворих з систолічною дисфункцією лівого шлуночка.

Збільшення рівня BNP спостерігається раніше, ніж з'являються помітними клініко-інструментальні ознаки дисфункції лівого шлуночка та застійної СН, тому, саме цей біомаркер є дуже важливим для діагностики цих

станів на ранніх етапах та є більш чутливим ніж ультразвуковий метод дослідження. З'ясовано негативне прогностичне значення proBNP (> 90%) під час діагностики СН. Так, результати багатовіцевого дослідження The Breathing Not Properly Multinational Study, в якому приймали участь 1586 хворих, продемонстрували, що визначення BNP дозволяє не тільки вилучити СН, але й підтвердити цей діагноз. Взагалі, цілий ряд досліджень по вивченню BNP при СН пропонують використовувати цей маркер з метою оцінки ефективності терапії СН [2].

Натрійуретичні пептиди, що включають натрійуретичний пептид В-типу (BNP) та N-кінцевий фрагмент його прогормона (NT-proBNP), а також передсердний натрійуретичний пептид (ANP) в даний час є найбільш відомими маркерами міокардіального штаму. Ці прогормони виділяються за наявності гемодинамічного стресу та перетворюються в біологічно активні натрійуретичні пептиди, які можуть протидіяти стресу, викликаючи вазодилатацію, натрійурез та діурез [3].

BNP виробляється з препро-BNP, молекули з 134 амінокислот, що вивільняється з міоцитів під впливом стресу [4]. Після вивільнення плазмовий BNP зв'язується з NP-рецептором А, викликаючи сигнальний каскад, який ініціює натрійурез, діурез, артеріальну вазодилатацію та призводить до гальмування росту серцевих та судинних міоцитів. BNP має період напіврозпаду 20 хвилин [5] та виводиться з кровообігу за допомогою ендоцитозу, ниркової фільтрації або пасивної екскреції. Корисність BNP була продемонстрована в декількох дослідженнях, тому він є найбільш широко використовуваним біомаркером, який застосовують для оцінки гострої СН [6, 7].

NT-proBNP також утворюється та вивільняється в результаті розщеплення його прекурсорної форми proBNP, яка піддається ферментативному руйнуванню й обробці двома парапротеїн-конвертазами -

фурином [8] та коріном [9]. NT-proBNP утворюється в найбільшій концентрації в лівому шлуночку, але також виявляється в певній кількості в правих передсердних та шлуночкових м'язах та має період напіввиведення 60-90 хвилин з організму в нирках [10].

Незважаючи на те, що ANP вважається трохи менш послідовним як діагностичний маркер, ніж BNP через його швидке очищення, стабільний середньорегіональний фрагмент proANP (MR-proANP) був визначений як надійний сурогатний маркер [11]. MR-proANP більш тривалий час залишається в крові, ніж ANP або proANP, і, таким чином, є більш надійним маркером в певній клінічній ситуації.

Концентрації BNP в плазмі коливаються в залежності від захворювання. Так, його рівні підвищуються, коли спостерігається значна дилатація камер порожнин серця, підвищений об'єм рідини або зменшена елімінація пептидів, таких як при нирковій недостатності.

У пацієнтів з ХСН, рівень BNP може прогнозувати майбутні серцеві події та необхідність госпіталізацій [12-14]. Результати дослідження Val-HeFT, представлені Masson та авт. [12] продемонстрували, що BNP та NT-proBNP є найсильнішими факторами, що впливають на смертність та частоту госпіталізацій від ХСН. Збільшення рівня BNP на 50 нг/мл від базової лінії асоціюється з високим ризиком. Проведений аналіз Doust та авт. продемонстрував збільшення ризику смертності на 35% при збільшенні концентрації BNP на 100 нг/мл від початкового рівня [13]. В іншому дослідженні пацієнти з рівнем BNP > 189 нг/мл через 2 місяці, мали найгірший прогноз щодо виживання, незважаючи на стабільність стану після виписки з лікувального закладу [14]. Таким чином, обов'язково слід уважно стежити за рівнем BNP після виписки, навіть у стабільних пацієнтів з ХСН для виявлення тих, хто має підвищений ризик та проводити оцінку ефективності терапії.

Стимулюючий фактор росту ST2 експресується у вигляді трансмембранного білку (ST2 ліганд чи ST2L) та розчинної циркулюючої форми (sST2). Лігандом ST2 є інтерлейкін-33 (ІЛ-33) [15]. ІЛ-33 володіє антиремодулюючим ефектом на міокард та попереджає процеси гіпертрофії, фіброзу та апоптозу. В свою чергу дія sST2 призводить до блокування антигіпертрофічних ефектів ІЛ-33. З'ясовано, що sST2 сприяє апоптозу кардіоміоцитів, фіброзу та гіпертрофії. Підвищення концентрації sST2 протягом тривалого часу дозволяє ідентифікувати несприятливе ремоделювання, що може бути корисним під час підбору антиремодулюючої терапії.

Серед інших ефектів ST2 на серцево-судинну систему обговорюється його можливий вплив на розвиток атеросклерозу. Відомо, що введення ІЛ-33 призводить до зменшення утворення атеросклеротичних бляшок у мишей. Також встановлено, що даний біомаркер має прогностичне значення на кожній стадії захворювання, незалежно від важкості ознак, що оцінюються за критеріями NYHA [16]. За даними багатьох досліджень було сформовано алгоритм лікування хворих на ХСН на підставі врахування рівня ST2 (рис. 1).

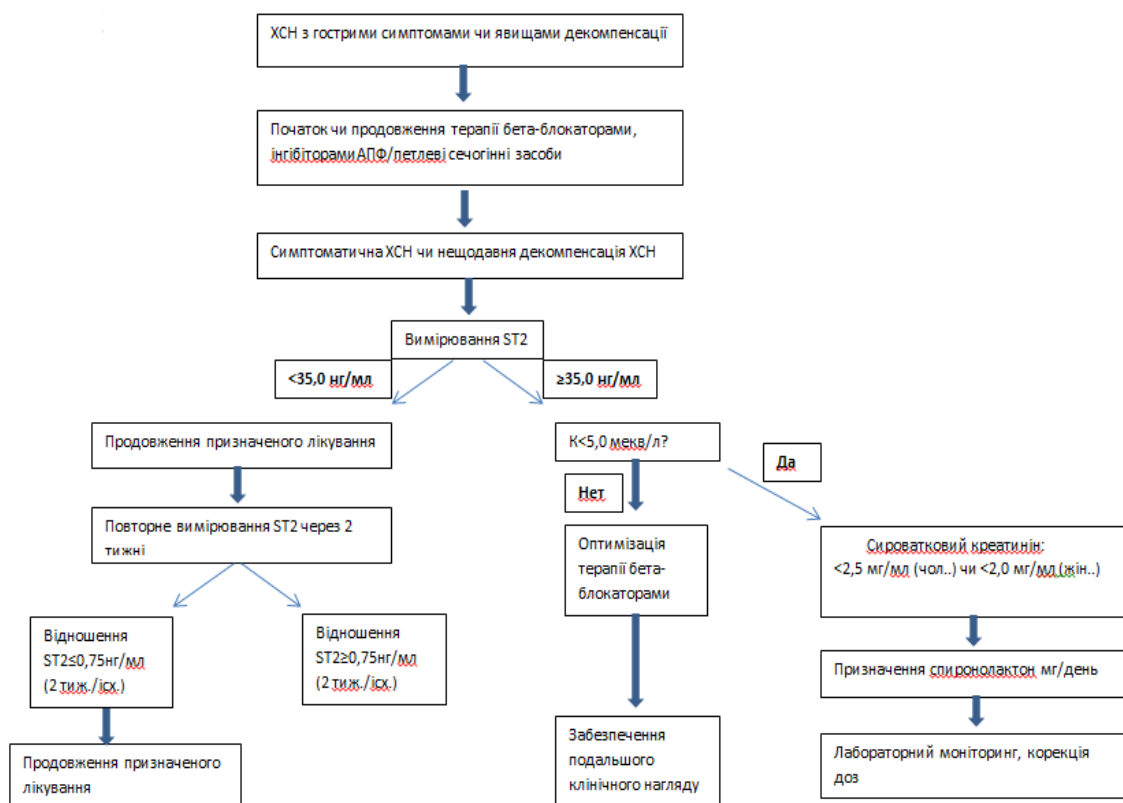


Рис. 1. Алгоритм лікування хворих на ХСН.

Ендотелін було вперше виділено в 1988 році в культурі ендотеліальних клітин аорти свині. Він вважається головним вазоконстрикторним пептидом, потенціал якого в 10 разів більше, ніж у ангіотензину II. Сьогодні відомо про наявність трьох ізоформ ендотеліну – ендотелін-1, ендотелін-2 та ендотелін-3. Всі вони складаються з 21 амінокислотного залишку. Синтез ендотеліну кодується різноманітними генами. Ендотелін-2 має дуже близьку гомологію з ендотеліном-1, відрізняючись тільки двома амінокислотними залишками. Подібно іншим пептидним гормонам ендотелін утворюється при протеолітичному розщепленні специфічного препро-ендотеліну – Big-ендотеліну (Big-E), що складається з 38 амінокислотних залишків. Процес перетворення Big-E в ендотелін здійснюється під впливом мембранозв'язаної металопротеїнази – ендотелін-перетворюючого ферменту. Вазоконстрикторна активність ендотеліну набагато вища ніж така Big-E [17].

Галектін-3 відіграє значну роль в розвитку СН, ремоделюванні та

процесах фіброзу серця [18]. Секреція галектіну-3 регулюється плазматичною мембраною клітини, а експресія можлива в легенях, селезінці, шлунку, кишечнику, наднирниках, яєчниках, матці, серці, мозочку, підшлунковій залозі та печінці. Експресію галектіну-3 пов'язують з його проліферативним ефектом на макрофаги та фібробласти. Фіброз та формування рубця є ключовими процесами ремоделювання серця. В цих процесах приймають участь фібробласти, міофібробласти та макрофаги. З'ясовано, що концентрація галектіну-3 підвищується при фіброзуючих процесах в різних органах. В проведених дослідженнях було продемонстровано подібну інформативність щодо прогнозу виживання хворих на серцево-судинні захворювання. В інших дослідженнях галектін-3 зарекомендував себе як цінний маркер прогнозу ісходу у хворих на ХСН, поступившись в точності діагностики основному біомаркеру NT-proBNP [19]. Однак, дані останніх років демонструють, що при порівнянні галектіну-3 з ST2, останній суттєво домінує в прогностичній значущості як доповнюючий NT-proBNP, так і незалежний маркер ісходів для хворих на серцево-судинні захворювання та СН зокрема.

Одним з нових біомаркерів є копептин, що представляє собою C-термінальний фрагмент попередника аргініну-вазопресину (СТproAVP). Вазопресин, відомий як антидіуретичний гормон – це важливіший регулятор вільної рідини в організмі, тонуусу судин, рівня артеріального тиску та серцевого викиду, що має принципове значення у хворих на гострий інфаркт міокарду та СН. Проте, вазопресин дуже нестабільний *in vitro* та має дуже високий кліренс в організмі людини. Копептин синтезується в паравентрикулярних та супраоптичних ядрах гіпоталамусу в еквімолярних концентраціях з вазопресиноом [20].

Висновки

Таким чином, біомаркери, що відображають діяльність серцево-

судинної системи з їх об'єктивністю та доступністю є прекрасним доповненням до фізичних досліджень у діагностиці та стратифікації ризику пацієнтів з СН. Сьогодні, завдяки досягненням в області медичних досліджень продовжують з'являтися нові біомаркери, що представляють різні фізіологічні процеси, забезпечуючи більш чіткий профіль ризику для пацієнтів з СН. Визначення цих маркерів може використовуватися не тільки з метою оцінки прогнозу, але також можуть допомогти виявити пацієнтів з високим ризиком, які потребують більш уважного моніторингу та більш агресивної терапії. Поглиблене розуміння основної патофізіології СН, покращення здатності ідентифікувати пацієнтів високого ризику на ранніх етапах допоможе адаптувати терапію до унікального профілю конкретної людини, що, безсумнівно, підвищить ефективність терапії та приведе до поліпшення результатів лікування таких пацієнтів.

Література

1. Воронков Л.Г. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, О.Й. Жарінов та ін. // Серцева недостатність та коморбідні стани. – № 1. – 2017. – С. 6-67.
2. Maisel A.S. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study / A.S. Maisel, J. McCord, R.M. Nowak, J.E. Hollander et.al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – 4;41(11). – P. 2010-7.
3. Iqbal N. Cardiac biomarkers: new tools for heart failure management / N. Iqbal, B. Wentworth, R. Choudhary, A. De La P. Landa, B. Kipper et. al. // Cardiovasc Diagn Ther. – 2012. – № 2(2). – P.147–164.
4. Jortani S.A. Strategies for developing biomarkers of HF / S.A. Jortani, S.D. Prabhu , R. Valdes // Clin. Chem. – 2004. – №50. – P. 265-278.
5. Saremi A. Brain natriuretic peptide-guided therapy in the inpatient

- management of decompensated HF / A. Saremi, D. Gopal, A.S. Maisel // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* - 2012. - №10. – P.191-203.
6. Mueller C. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea / C. Mueller, A. Scholer, K. Laule-Kilian et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. - №350. – P.647-654.
 7. Xu-Cai Y.O. Molecular forms of natriuretic peptides in HF and their implications / Y.O. Xu-Cai, Q. Wu // *Heart.* – 2010. - №96. – P.419-424.
 8. McCullough P.A. B-type Natriuretic Peptides: A Diagnostic Breakthrough for Clinicians / P.A. McCullough, T. Omland, A.S. Maisel // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2003. - №4. – P.72-80.
 9. Semenov A.G. Processing of Pro-B-Type Natriuretic Peptide Furin and Corin as Candidate Convertases / A.G. Semenov, N.N. Tamm, K.R. Seferian et al. // *Clin. Chem.* – 2010. - №56. – P.1166-1176.
 10. Mueller T. Diagnostic accuracy of B-type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of HF / T. Mueller, A. Gegenhuber, W. Poelz et al. // *Heart.* – 2005. - №91. – P.606-612.
 11. Moertl D. Comparison of midregional pro-atrial and B-type natriuretic peptides in chronic HF: influencing factors, detection of left ventricular systolic dysfunction, and prediction of death / D. Moertl, R. Berger, J. Struck et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – №53. – P.1783-1790.
 12. Masson S. Direct comparison of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Amino-Terminal proBNP in a Large Population of Patients with Chronic and Symptomatic Heart Failure: The Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) Data / S. Masson, R. Latini, I.S. Anand et al. // *Clin. Chem.* – 2006. – №52. – P.1528-1538.
 13. Doust J.A. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review / J.A. Doust, E. Pietrzak, A. Dobson et al. // *BMJ.* – 2005. – №330. – P.625.
 14. Nishiyama K Biological Variation of Brain Natriuretic Peptide and Cardiac Events in Stable Outpatients with Nonischemic Chronic Heart Failure / K.

- Nishiyama, T. Tsutamoto, M. Yamaji et al. // *Circ. J.* - 2011. - №75. - P.341-347.
15. Pascual-Figal D. A. The biology of ST2: The International ST2 Consensus / D.A. Pascual-Figal, J. L. Januzzi // *Panel. Am. J. Cardiol.* – 2015. – № 115 (7). – P. 3 B–7 B.
 16. Villacorta H. Soluble ST2 testing: a promising biomarker in the management of heart failure / H. Villacorta, A.S. Maisel // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2016. – № 106(2). – P. 145–152.
 17. Davenport A.P. Endothelin / A.P. Davenport, K.A. Hyndman, N. Dhaun, C. Southan et al. // *Pharmacol. Rev.* – 2016. – № 68(2). – P. 357-418.
 18. de Boer R.A. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in general population / R.A. de Boer, D.J. van Veldhuisen, R.T. Gansevoort et al. // *J. Intern. Med.* – 2012. – № 272 (1). – P. 55–64.
 19. Kramer F. Galectin-3: clinical utility and prognostic value in patients with heart failure / F. Kramer // *Res. Rep. Clin. Cardiol.* – 2013. – № 4. – P. 13-22.
 20. Balling L. Plasma copeptin levels and prediction of outcome in heart failure outpatients: relation to hyponatremia and loop diuretic doses / L. Balling, C. Kistorp, M. Schou et al. // *J. Card. Fail.* – 2012. – № 18. – P. 351-358.

Резюме

В статье представлены современные данные литературы относительно новых перспективных биомаркеров, которые отражают различные патологические механизмы и могут использоваться для оценки риска развития осложнений у пациентов с сердечной недостаточностью.

Биомаркеры сердечной недостаточности: новые возможности диагностики

Л.В. Журавлева, М.В. Куликова

Харьковский национальный медицинский университет

Ключевые слова: сердечная недостаточность, натрийуретические пептиды, стимулирующий фактор роста ST2, эндотелин, галектин-3, коцептин.

Summary

The article presents modern literature data on new promising biomarkers that reflect various pathological mechanisms and can be used to assess the risk of complications in patients with heart failure.

Biomarkers of heart failure: new diagnostic possibilities

L.V. Zhuravlyova, M.V. Kulikova

Kharkiv National Medical University

Key words: heart failure, natriuretic peptides, suppression of tumorigenicity 2 ST2, endothelin, galectin-3, copeptin.