

УДК 616.12 – 008.46 – 078: 57.083.3

Л. В. ЖУРАВЛЬОВА, М. В. КУЛІКОВА

/Харківський національний медичний університет, Харків, Україна/

Біомаркери серцевої недостатності: нові можливості діагностики

Резюме

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

Ключові слова: серцева недостатність, натрійуретичні пептиди, стимуловальний фактор росту ST2, ендотелін, галектин-3, колептин

Частота розвитку серцевої недостатності (СН) у загальній популяції досягла порогу епідемії, що є дуже важливою проблемою для сучасної медицини. Поширення СН серед дорослого населення розвинених країн складає 1–2%, а з віком зростає більш ніж на 10%. Кожен шостий пацієнт, що звертається до медичних закладів зі скаргами на задишку під час навантаження, має не діагностовану своєчасно СН [1]. Діагноз СН встановлюють насамперед за даними аналізу анамнезу та клінічних проявів. Проте ці методи мають дуже низьку чутливість та специфічність. Оскільки прогресування СН призводить до розвитку ускладнень, що можуть загрожувати життю, більш точна діагностика цієї патології є надзвичайно важливим аспектом. Крім того, навіть за умов своєчасної діагностики СН, дуже складно оцінити ступінь тяжкості 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 досягнуто вражаючих успіхів у галузі вивчення біомаркерів, що використовуються для діагностики у пацієнтів з СН. Дослідження цих маркерів поглибило базу знань, дозволило приділяти 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 зі значним поширенням супутніх захворювань, пов'язаних з СН, інтегрований підхід з використанням кількох біомаркерів виявився перспективним у прогнозуванні смертності, покращенні стратифікації ризиків та скороченні повторних госпіталізацій.

Біомаркери, завдяки їх об'єктивності та широкій доступності, відіграють значну роль у поліпшенні контролювання СН. Для адекватної оцінки профілю ризику конкретного пацієнта з СН необхідний багатомаркерний підхід. Тому на дослідження біомаркерів були спрямовані значні зусилля, що привело 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, які продукують передсердя, шлуночки та ендотеліальні клітини (ЕК) судин. Рецептори для натрійуретичних пептидів – А, В та С, ідентифіковані в мозку, судинах, нирках, надниркових залозах та легенях. Під впливом ферменту

нейтральної ендопептидази, найбільша кількість якого виявлена в клітинах епітелію проксимальних каналців нефрона, відбувається деградація натрійуретичних пептидів.

Підвищення тиску в лівому шлуночку серця призводить до збільшення напруження міокарда, 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 загрози зупинки серця. Так, при гострому інфаркті міокарда 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 С-термінальних амінокислотних залишків. BNP накопичується в кардіальній тканині людини головним чином як BNP-32 та, в меншій кількості, у вигляді попередника proBNP. У 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 у чотири рази вища концентрації BNP-32 у хворих з гострим інфарктом міокарда та СН, тобто це найінформативніший маркер ранньої кардіальної дисфункції, порівняно 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, ниркової 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 із систолічною дисфункцією лівого шлуночка.

Збільшення рівня BNP спостерігається раніше, ніж з'являються помітні 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 ультра-

звуковий метод дослідження. З'ясовано негативне прогностичне значення proBNP (>90 %) під час діагностики СН. Результати багаточентрового дослідження The Breathing Not Properly Multinational Study, в якому брали участь 1586 хворих, продемонстрували, що визначення BNP дозволяє не тільки виключити СН, а й підтвердити діагноз. У цілому ряді досліджень з вивчення BNP при СН пропонують використовувати цей маркер для оцінки ефективності терапії СН [2].

Натрійуретичні пептиди, що включають натрійуретичний пептид В-типу (BNP) та N-кінцевий фрагмент його прогормону (NT-proBNP), а також передсердний натрійуретичний пептид (ANP), на сьогодні є найвідомішими маркерами міокардіального штаму. Ці прогормони виділяються за наявності гемодинамічного стресу та перетворюються на 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 шляхом ендцитозу, ниркової фільтрації або пасивної екскреції. Корисність BNP була продемонстрована в декількох дослідженнях, тому він є біомаркером, який найширше застосовується 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 в найбільшій концентрації утворюється в лівому шлуночку, також виявляється в певній кількості в правих передсердних та шлуночкових м'язах. Період його напіввиведення з організму складає 60–90 хвилин, виводиться нирками [10].

Хоча ANP вважають 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 триваліший час залишається в крові, ніж ANP або proANP, і, таким чином, є надійнішим маркером у певних клінічних ситуаціях.

Концентрації BNP у плазмі коливаються залежно від захворювання. Його рівні підвищуються, коли наявні 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 співавт. [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. Аналіз, проведений Doust та співавт., 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 виписування з лікувального закладу [14]. Таким чином, обов'язково слід уважно стежити за рівнем BNP після виписування, навіть у стабільних пацієнтів з ХСН, для виявлення осіб, що мають підвищений ризик та оцінювання ефективності терапії.

Стимулювальний фактор росту ST2 експресується у вигляді трансмембранного білка (ST2 ліганд чи ST2L) та розчинної циркулюючої форми (sST2). Лігандом ST2 є інтерлейкін-33 (ІЛ-33) [15]. ІЛ-33 чинить антиремоделювальний ефект на міокард та запобігає процесам гіпертрофії, фіброзу та апоптозу. В свою чергу, дія sST2 призводить до блокування антигіпертрофічних ефектів ІЛ-33. З'ясовано, що sST2 сприяє апоптозу кардіоцитів, фіброзу та гіпертрофії. Підвищення концентрації sST2 протягом тривалого часу дозволяє ідентифікувати несприятливе ремоделювання, що може бути корисним під час підбору антиремоделювальної терапії.

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

Ендотелін було вперше виділено в 1988 році в культурі ендотеліальних клітин аорти свині. Його вважають головним вазоконстрикторним пептидом, потенціал якого в 10 разів більший, ніж у ангіотензину II. Сьогодні відомо про наявність трьох ізоформ ендотеліну – ендотелін-1, ендотелін-2 та ендотелін-3. Усі 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 до інших пептидних гормонів, ендотелін утворюється при протеолітичному розщепленні специфічного препро-ендотеліну – Big-ендотеліну (Big-E), що складається з 38 амінокислотних залишків. Процес перетворення Big-E в ендотелін відбувається під впливом мембранозв'язаної металопротеїнази – ендотелінперетворювального ферменту. Вазоконстрикторна активність ендотеліну набагато вища, ніж Big-E [17].

Галектин-3 відіграє значну роль у розвитку СН, ремоделюванні та процесах фіброзу серця [18]. Секреція галектину-3 регулюється



Рис. 1. Алгоритм лікування хворих на ХСН

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

Одним із нових біомаркерів є копептин – С-термінальний фрагмент попередника аргініну-вазопресину (СТргоAVP). Вазопресин, відомий як антидіуретичний гормон – це важливий регулятор вільної рідини в організмі, тону судин, рівнів артеріального тиску та серцевого викиду, що має принципове значення у хворих на гострий інфаркт міокарда та СН. Проте, вазопресин дуже нестабільний *in vitro* та має дуже високий кліренс в організмі людини. Копептин синтезується в паравентрикулярних та супраоптичних ядрах гіпоталамуса в еквімолярних концентраціях з вазопресином [20].

Висновки

Біомаркери, що відображають діяльність серцево-судинної системи, завдяки їх об'єктивності та доступності, є прекрасним доповненням до фізичних досліджень при діагностиці та стратифікації ризику пацієнтів з СН. Сьогодні, завдяки досягненням у галузі 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 для оцінки прогнозу, а й для виявлення пацієнтів з високим ризиком, які потребують уважнішого моніторингу та агресивнішої терапії. Поглиблене розуміння основної патофізіології СН, покращення здатності ідентифікувати пацієнтів високого ризику на ранніх етапах допо-

може адаптувати терапію до унікального профілю конкретної людини, що, безсумнівно, підвищить ефективність терапії та приведе до поліпшення результатів лікування таких пацієнтів.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. 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. 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. – No. 41 (11). – P. 2010–2017.
3. Cardiac biomarkers: new tools for heart failure management / N. Iqbal, B. Wentworth, R. Choudhary [et al.] // Cardiovasc Diagn Ther. – 2012. – No. 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. – No. 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. – No. 10. – P. 191–203.
6. 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. – No. 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. – No. 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. – No. 4. – P. 72–80.
9. 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. – No. 56. – P. 1166–1176.
10. 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. – No. 91. – P. 606–612.
11. 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. – No. 53. – P. 1783–1790.
12. 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. – No. 52. – P. 1528–1538.
13. 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. – No. 330. – P. 625.
14. Biological Variation of Brain Natriuretic Peptide and Cardiac Events in Stable Outpatients with Nonischemic Chronic Heart Failure / K. Nishiyama, T. Tsutomoto, M. Yamaji [et al.] // Circ. J. – 2011. – No. 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. – No. 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. – No. 106 (2). – P. 145–152.
17. Endothelin / A. P. Davenport, K. A. Hyndman, N. Dhaun [et al.] // Pharmacol. Rev. – 2016. – No. 68 (2). – P. 357–418.
18. 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. – No. 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. – No. 4. – P. 13–22.
20. Baling L. Plasma copeptin levels and prediction of outcome in heart failure outpatients: relation to hyponatremia and loop diuretic doses / L. Baling, C. Kistorp, M. Schou [et al.] // J. Card. Fail. – 2012. – No. 18. – P. 351–358.

Summary

Biomarkers of heart failure: new diagnostic possibilities

L. V. Zhuravlyova, M. V. Kulikova

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

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.

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

Резюме

Биомаркеры сердечной недостаточности: новые возможности диагностики

Л. В. Журавлева, М. В. Куликова

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

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.

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