

Биомаркеры сердечной недостаточности



Доцент кафедры РУДН, к.б.н. Лянг О.В.

- ❖ Сердечно-сосудистые заболевания - одна из главных причин инвалидизации и смертности населения
- ❖ **Но!** Частота их развития неуклонно возрастает во всех странах мира, независимо от политической и экономической ситуации
- ❖ Исход наиболее распространенных из них – сердечная недостаточность
- ❖ Раннее выявление и прогноз СН – снижение количества неблагоприятных исходов

Биомаркеры

Биомаркер — это характеристика, которую можно объективно измерить, и которая может служить в качестве индикатора физиологических и патологических биологических процессов или фармакологических ответов на терапевтическое вмешательство



	По характеристике	• Визуализируемые • Молекулярные
	По цели	• Предупредительные • Верификационные • Прогностические
	По системе органов	• Иммунологические • Онкомаркеры • ...

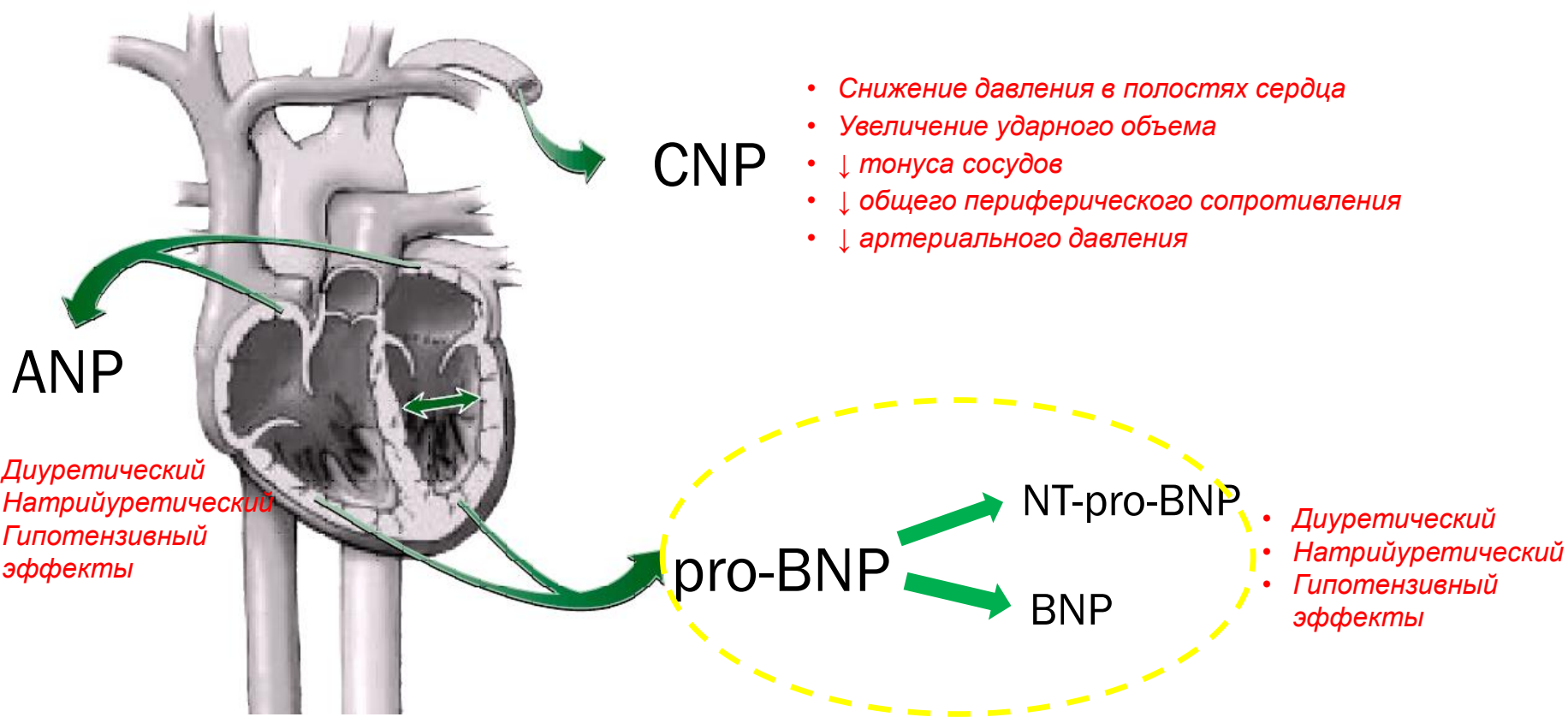
Острая сердечная недостаточность

Острая сердечная недостаточность –
клинический синдром, характеризующийся
быстрым возникновением или утяжелением
симптомов и признаков, характерных для
нарушенной функции сердца.

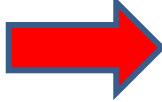
Биомаркеры ОСН

- **Натрийуретические пептиды**
- Маркеры некроза миокарда
- Маркеры повреждения почек
- Маркеры сепсиса при наличии признаков системной воспалительной реакции

Натрийуретические пептиды



BNP и NT-proBNP в диагностике ОСН

- Нормальная концентрация BNP и NT-proBNP в крови больных с одышкой и подозрением на ОСН  поиск причин одышки, не связанных с ОСН
- BNP <100 пг/мл
- NT-proBNP <300 пг/мл  Исключение ОСН
- BNP >900 пг/мл
- NT-proBNP:
 - >450 пг/мл у больных моложе 50 лет
 - >900 пг/мл у больных 50-75 лет
 - >1800 пг/мл у больных старше 75 лет Наличие ОСН

Причины повышенного уровня натрийуретических пептидов в крови

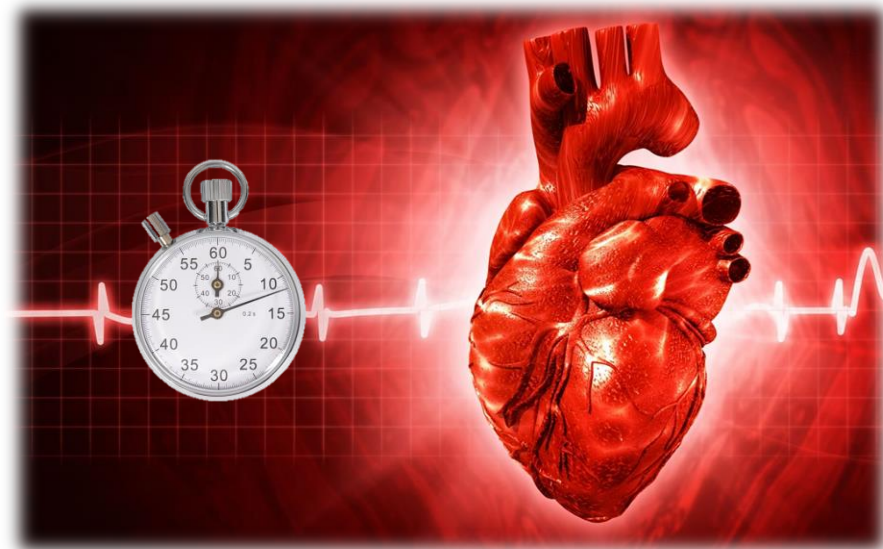
Сердечные	Несердечные
• Сердечная недостаточность, включая правожелудочковую • Острый коронарный синдром • Заболевания сердечной мышцы, включая гипертрофическую кардиомиопатию • Клапанные пороки сердца • Болезни перикарда • Фибрилляция предсердий • Миокардит • Операции на сердце • Кардиоверсия	• Пожилой возраст • Анемия • Почечная недостаточность • Обструктивное апноэ сна • Тяжелая пневмония, легочная гипертензия • Критические заболевания • Бактериальный сепсис • Тяжелые ожоги • Злокачественные новообразования, химиотерапия

Биомаркеры ОСН

- Натрийуретические пептиды
- **Маркеры некроза миокарда**
- Маркеры повреждения почек
- Маркеры сепсиса при наличии признаков системной воспалительной реакции

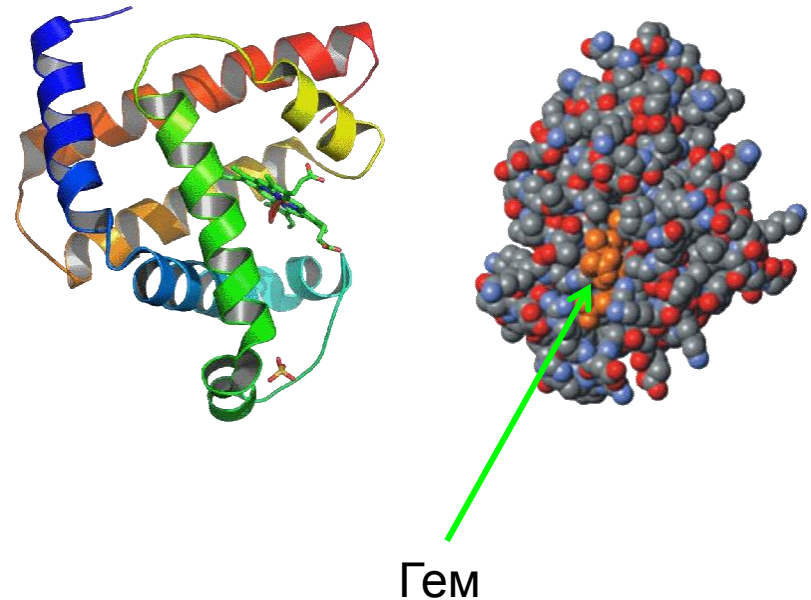
Ранние маркеры повреждения миокарда

- Миоглобин
- Тропонины
- Сердечный белок, связывающий жирные кислоты
 - Креатинкиназа-MB



Миоглобин

- Гемсодержащий белок
- Локализован в миоците
- Транспорт кислорода
- Депо кислорода
- Содержание миоглобина в сыворотке у мужчин – 22-66 мкг/л, у женщин – 21-49 мкг/л
- Выводится с мочой (2-4 нг/мл)

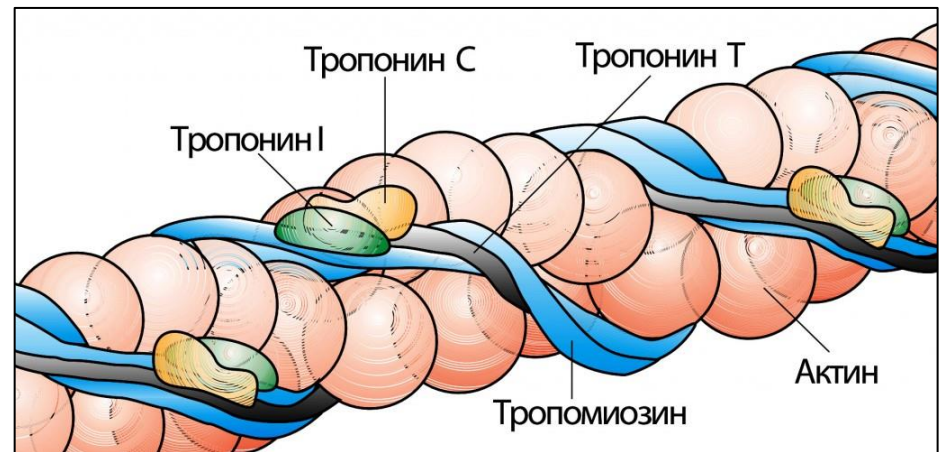


Миоглобин

- Повышение уровня МГ - через 2-3 ч после появления боли при инфаркте миокарда
- Уровень миоглобина при ИМ может повышаться в 4-10 раз и более
- Устойчивая гипермиоглобинемия (более 900 мкг/л) в первые сутки заболевания - наиболее информативный показатель неблагоприятного исхода ИМ
- Самый «короткоживущий» маркер ИМ – его уровень приходит к норме, как правило, за 24 часа
- Недостаток – низкая специфичность
- Повышается при повреждении скелетных мышц

Тропонины

- Тропонины I, T и C входят в состав тропонинового комплекса
- Участвуют в Ca-зависимой регуляции акта сокращения-расслабления
- TnI - ингибирующая субъединица
- TnC - Ca-связывающая субъединица
- TnT - регуляторная субъединица



Тропонины

- TnI и TnT имеют специфичные сердечные изоформы
- Референтные пределы содержания тропонина I в сыворотке 0-500 нг/л, тропонина T 0-100 нг/л
- hscTn – high sensitive cardiac troponin – высокочувствительный сердечный тропонин. Тест позволяет определять нанокочества тропонинов
- Нормальные уровни тропонинов у здоровых лиц, не имеющих кардиальных, ренальных и других патологий, могут иметь значения в зависимости от производителя от 8 до 40 нг/л

Причины выхода тропонинов в кровоток

Маломасштабный некроз миоцитов

- Ишемическое или воспалительное состояние, прямая травма, токсические причины, включая сепсис

Апоптоз

- Активация каспаз, вызывающих деградацию структурных белков миокарда

Высвобождение продуктов протеолитической деградации тропонинов из миоцитов

- В результате протеолиза образуются мелкие фрагменты тропонинов, которые проходят через неповрежденные клеточные мембраны

Повышенная проницаемость клеточных стенок

- Обратимое повреждение мембран кардиомиоцитов при напряжении миокарда или при ишемии позволяет тропонинам цитозоля выходить в кровоток

Различные референтные интервалы hsc-тропонинов

- Моноклональное АТ + эпитоп Тn
- Вариабельность эпитопов
- Различные АТ
- Верхняя граница референтного интервала ТnI:
 - hscTnI Singulex Erenna - 8,0 нг/л;
 - hscTnI Abbott ARCHITECT – 12 нг/л;
 - hscTnT Roche - 14 нг/л;
 - hscTnI PATHFAST Mitsubishi – 20 нг/л;
 - hsTnI ADVIA Centaur Siemens - 40 нг/л

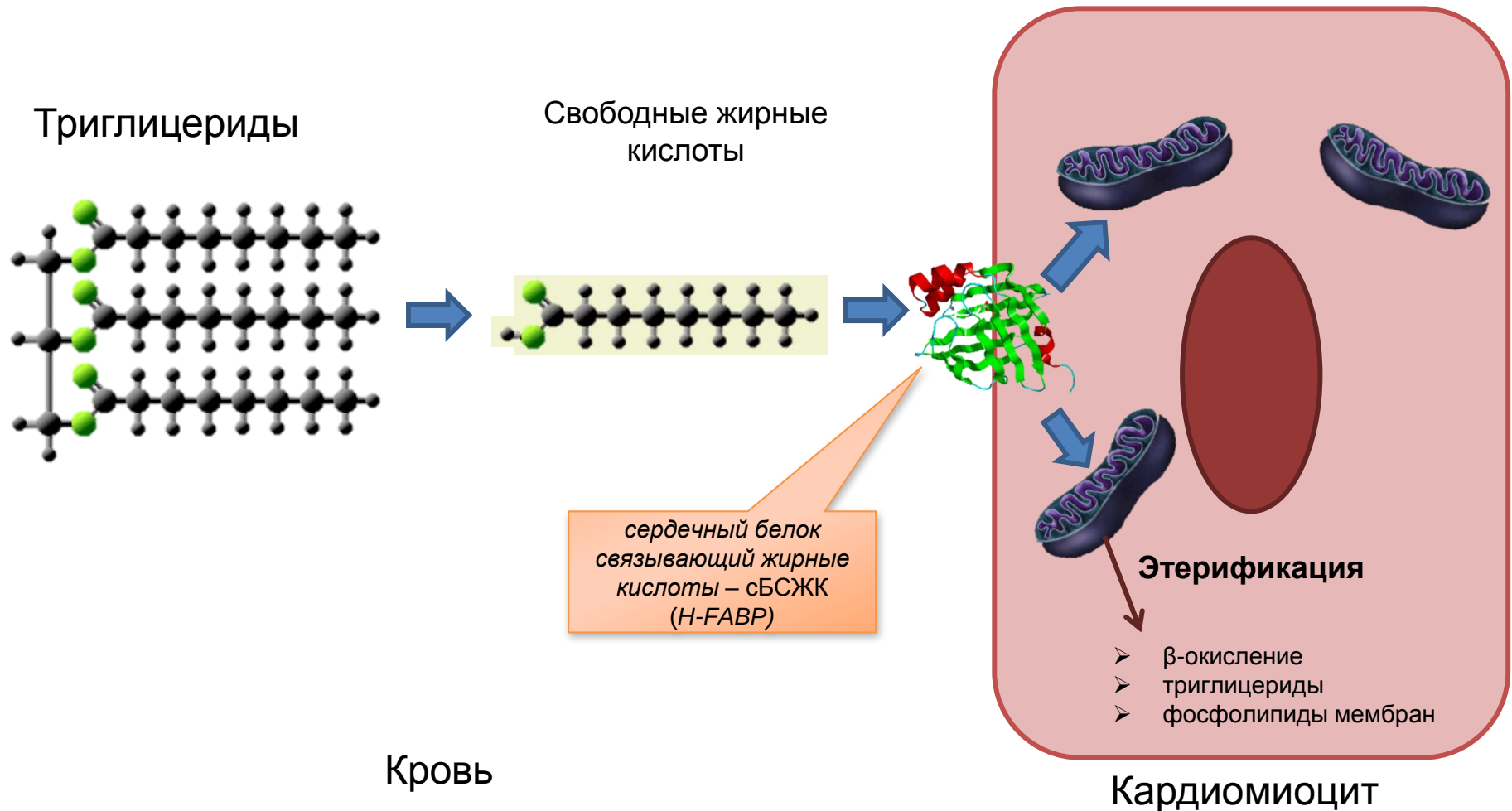
Тропонины при инфаркте миокарда

- ИМ типа 1, ИМ типа 2, ИМ, связанный с тромбозом стента
 - ≥ 99 -я процентиль $\times 2$
- ИМ, связанный с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ)
 - у пациентов с нормальным исходным уровнем сТн – при превышении уровня 99-ой процентиля в течение 48 ч после процедуры в пять раз (> 99 -я процентиль $\times 5$);
 - у пациентов с исходно повышенным сТн (стабильным или снижающимся) – при повышении исходного уровня сТн более чем на 20%
- Реинфаркт
 - Рекомендуется серийное измерение hscТн, при этом повышение его уровня $\geq 20\%$ подтверждает развитие реинфаркта

Тропонины при инфаркте миокарда – серийные измерения



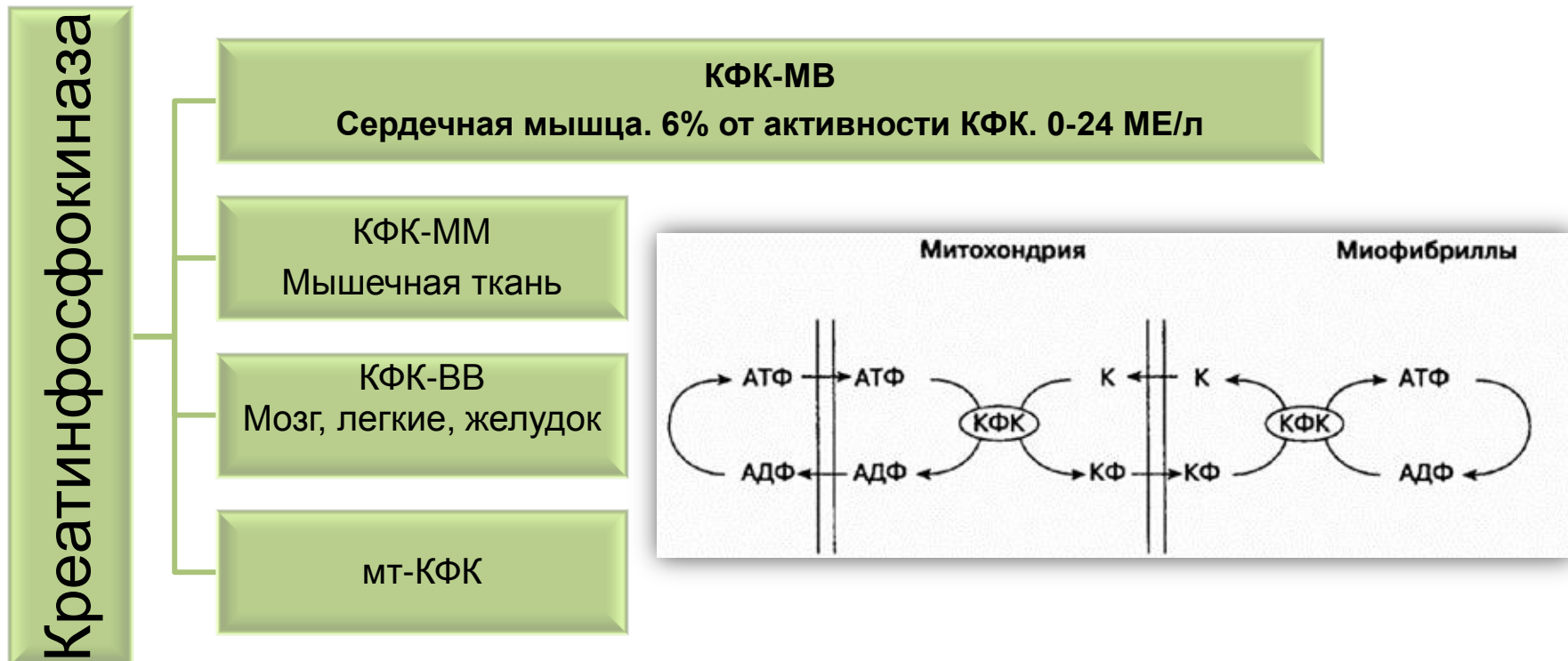
Сердечный белок, связывающий жирные кислоты



Сердечный белок, связывающий жирные кислоты

- Ранний маркер инфаркта миокарда
- Уровень повышается через 1-2 часа после начала болевого приступа, максимум - через 4-6 часов
- Возвращение к нормальному уровню сБСЖК - через 12-24 часа после начала ишемии
- Методы определения:
 - Иммуноферментный анализ. Пороговое значение – 25–30 нг/мл.
 - Иммунохроматографический качественный экспресс-тест для определения сБСЖК в цельной крови, пороговый уровень – 15 нг/мл

Креатинфосфокиназа-МВ



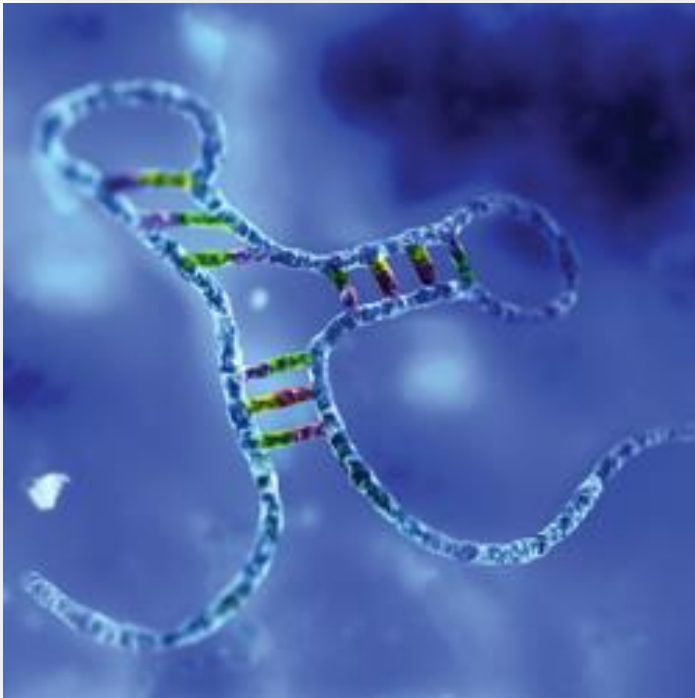
Креатинфосфокиназа-МВ

- Повышение активности КФК-МВ в крови свидетельствует о поражении именно сердечной мышцы
 - Повышение КФК-МВ через 4-6 часов после повреждения миокарда
 - Пик через 12-24 часа
 - Возвращение к исходному уровню через 48-72 часа при неосложненном течении инфаркта миокарда
- КФК-МВ значительно более специфична при повреждении миокарда, чем общая активность КФК в сыворотке, которая повышается при многих состояниях, сопровождающихся повреждением скелетных мышц

Перспективные лабораторные тесты

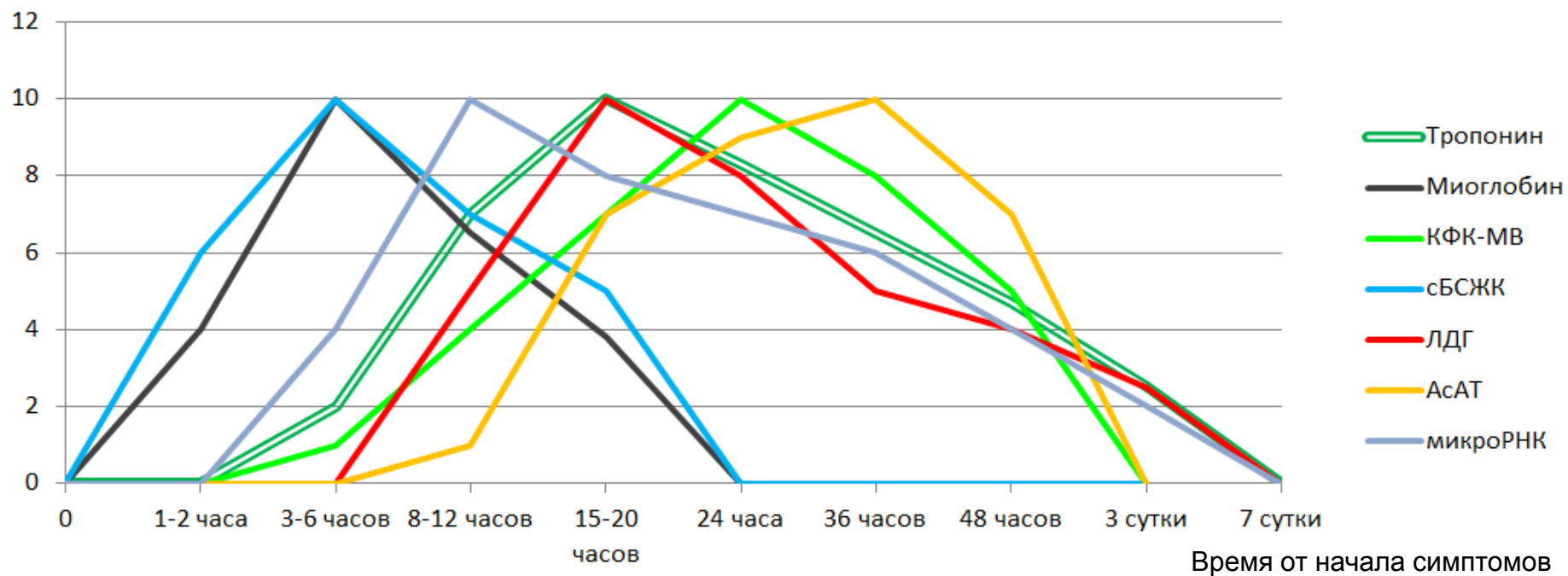
Микрорибонуклеиновые кислоты

- ∞ Класс некодирующих РНК
- ∞ Длина 21-25 нуклеотидов
- ∞ Супрессируют экспрессию белок-кодирующих генов на посттранскрипционной стадии с помощью механизмов, ингибирующих процесс трансляции или деградации матричной РНК (мРНК), или их комбинацией
- ∞ Кардиоспецифичные микроРНК при ишемизации и/или повреждении клеток выходят в кровоток
- ∞ Метод ПЦР
- ∞ Некоторые микроРНК (миРНК-1, -133а, -133b, -208b, -499) повышаются в первые 8-12 часов от начала развития симптомов, это повышение коррелирует с уровнем тропонинов



Динамика лабораторных маркеров повреждения миокарда

у.е.



Биомаркеры ОСН

- Натрийуретические пептиды
- Маркеры некроза миокарда
- **Маркеры повреждения почек**
- Маркеры сепсиса при наличии признаков системной воспалительной реакции

Маркеры повреждения почек

- **NGAL** (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) - ранний маркер повреждения почек — повышение через 2-4 часа
- Пороговое значение NGAL с целью диагностики и прогнозирования острого поражения почек -150 нг/мл
- При ОПП повышается в сыворотке в 7-16 раз, в моче в 25-1000 раз
- **Цистатин С** - эндогенный маркер скорости клубочковой фильтрации
- Референтный интервал цистатина С - 0,57-1,12 мг/л для женщин, 0,60-1,11 мг/л для мужчин
- Позволяет рассчитать СКФ
- Повышается на 12-24 часа раньше, чем креатинин

Биомаркеры ОСН

- Натрийуретические пептиды
- Маркеры некроза миокарда
- Маркеры повреждения почек
- **Маркеры сепсиса при наличии признаков системной воспалительной реакции**

Маркеры сепсиса

Прокальцитонин

- Маркер системной воспалительной реакции
- **ПКТ < 0,5 нг/мл** – системная инфекция маловероятна
- **$0,5 \leq \text{ПКТ} < 2$ нг/мл** – возможна системная инфекция
- **$2 \leq \text{ПКТ} < 10$ нг/мл** – системная инфекция вероятна, если неизвестны другие причины
- **$10 \text{ нг/мл} \leq \text{ПКТ}$** – системная воспалительная реакция почти исключительно по причине тяжелого сепсиса или септического шока

Пресепсин

- Ранний маркер воспаления бактериальной этиологии
- <300 пг/мл – сепсис исключен
- 300-500 пг/мл – системная инфекция возможна
- 500-1000 пг/мл – умеренный риск развития сепсиса
- >1000 пг/мл – высокий риск развития сепсиса/септического шока

Есть клинические
рекомендации

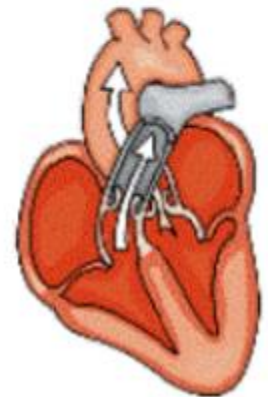
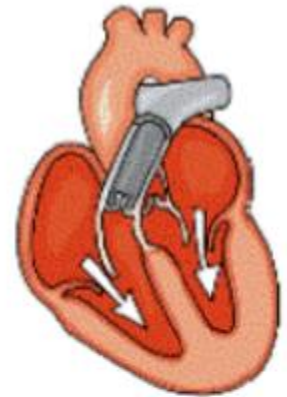
Хроническая сердечная недостаточность

Клинический синдром, развивающийся при неспособности сердца обеспечить кровоснабжение органов и тканей на уровне нормального метаболизма

Симптомы - одышка, утомляемость и снижение физической активности, отеки

ХСН с сохраненной систолической функцией

- ∞ В последние десятилетия - рост числа пациентов, имеющих признаки и симптомы ХСН, и отсутствие или минимальные нарушения насосной функции сердца (ХСН с сохраненной систолической функцией (ХСН с ССФ)).
- ∞ Минимальная диастолическая дисфункция - ↑ риска смертности в 8 раз
- ∞ Умеренная и тяжелая диастолическая дисфункция - ↑ риска смертности в 10 раз



[Redfield M, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA 2003; 289: 194-202]

Эпидемиология

16-19%

- Распространенность диастолической дисфункции у населения

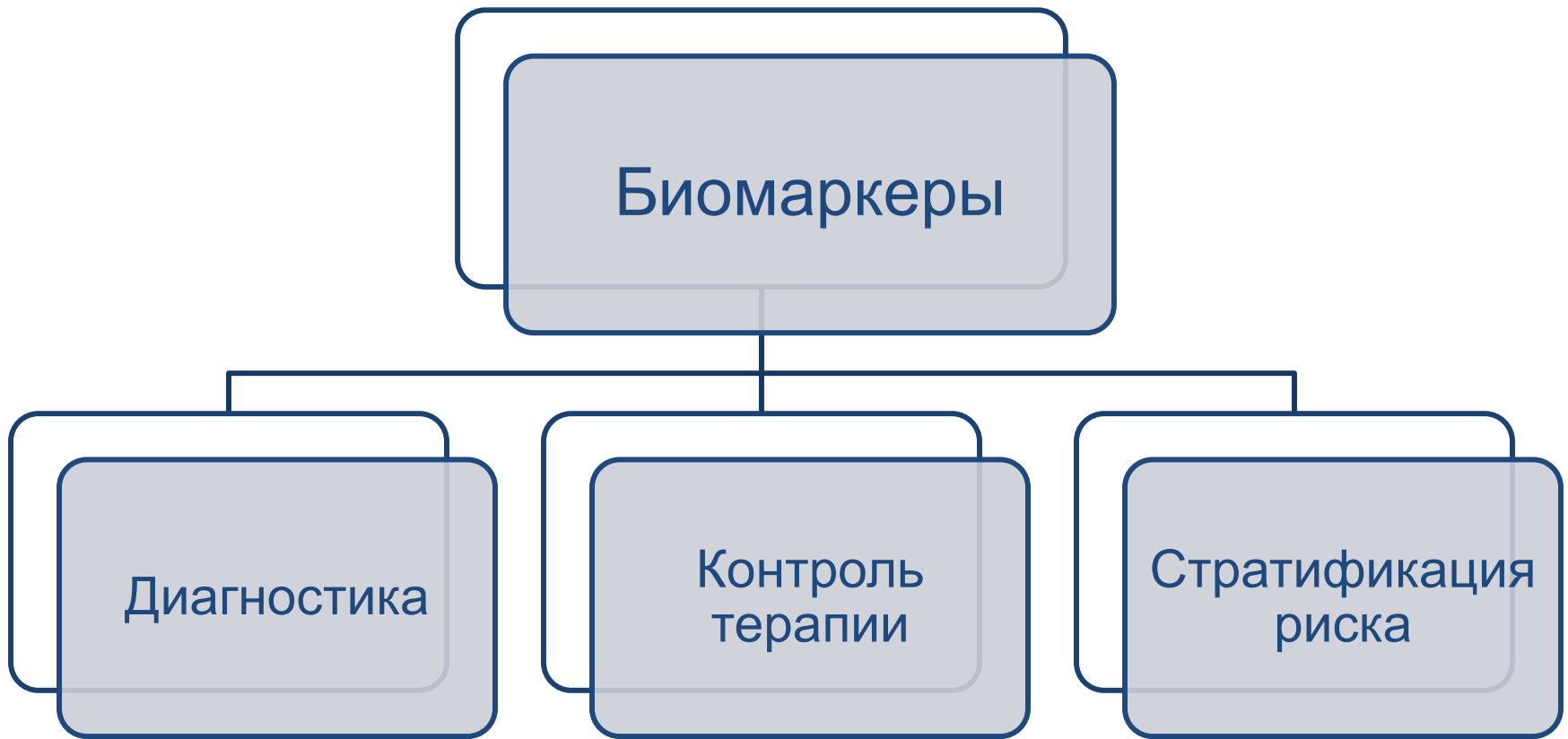
5,5%

- В России больных с ХСН
- 8,1 млн человек

56,8%

- Больные с ХСН и ССФ

Возможности биомаркеров при ХСН



Биомаркеры

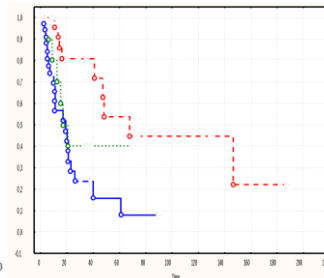
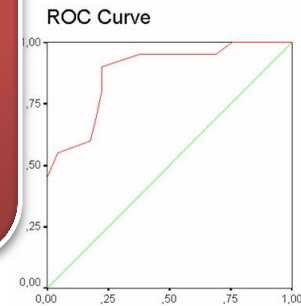
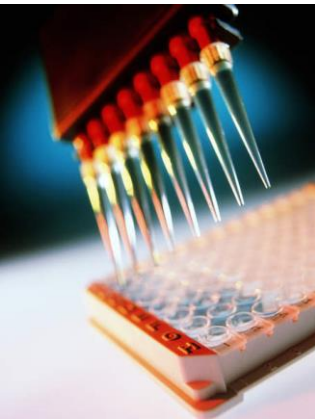
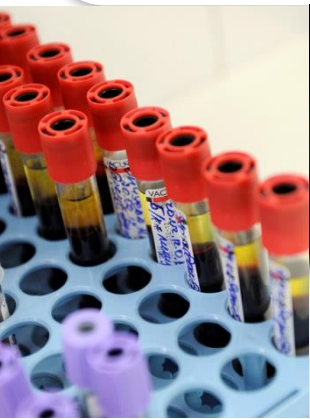
Натрийуретические
пептиды

Цитокины

Микро-РНК

Галектин-3

sST-2



Натрийуретические пептиды В-типа при ХСН

NT-pro-BNP

- $T_{1/2}$ 120 мин
- 60-120 пг/мл
- cut off «-» 300 пг/мл
- cut off «+» 450 пг/мл

BNP

- $T_{1/2}$ 20 мин
- 93-620 пг/мл
- cut off «-» 100 пг/мл
- cut off «+» 500 пг/мл

Метод определения – иммунохимический

Разные производители реагентов – различные РИ и значения результатов

Натрийуретические пептиды В-типа в диагностике ХСН

Класс рекомендаций	Уровень доказательности
I – Рекомендуется определение НУП для исключения или подтверждения диагноза сердечной недостаточности у больных с неясными признаками и симптомами	A
II – Рекомендуется определение НУП для исключения диагноза сердечной недостаточности с признаками и симптомами, вызывающими подозрение на сердечную недостаточность не в критической ситуации	C
III - Рутинное определение концентрации НУП в крови не рекомендуется при постановке диагноза у больных с явными клиническими признаками сердечной недостаточности	C
III - При постановке диагноза у больных с сердечной недостаточностью определение концентрации НУП в крови не следует использовать вместо общепринятых клинических методов	C

*Практические указания Национальной академии клинической биохимии и
Комитета по стандартизации маркеров повреждения сердца
при Международной федерации клинической химии:
аналитические проблемы определения биохимических маркеров острых коронарных синдромов*

Натрийуретические пептиды В-типа в стратификации риска

Класс рекомендаций	Уровень доказательности
IIa - Определение НУП может быть полезным дополнением для клинической оценки в некоторых ситуациях, когда требуется дополнительная стратификация риска	A
IIb - Серийное определение концентрации НУП в крови можно использовать для отслеживания изменений в профилях риска и в клиническом состоянии у больных сердечной недостаточностью в ряде ситуаций, когда требуется дополнительная стратификация риска	C
III - Рутинное определение НУП с единственной целью стратификации риска у больных с сердечной недостаточностью не требуется	B

Натрийуретические пептиды В-типа в контроле терапии больных с ХСН

Класс рекомендаций	Уровень доказательности
III - Рутинное определение концентрации НУП в крови не обязательно для принятия конкретных терапевтических решений	B

Цитокины



Цитокины

- ∞ Интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и фактор некроза опухолей (ФНО- α) – взаимосвязь со стадиями ХСН

Серкова В. К., Майко О. В. Динамика сывороточного уровня цитокинов и СРБ у больных с ХСН под влиянием терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и β -адреноблокаторами // Сердце и сосуды. – 2007. – № 1. – С. 81–86.

- ∞ Исследование SOLVD: у больных с плазменным уровнем ФНО- α менее 6,5 пг/мл - лучший прогноз, чем у пациентов с более высоким уровнем

Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1996. – Vol. 27. – P. 1201-1206.

- ∞ Ростовый фактор дифференцировки (Growth Differentiation Factor 15; GDF-15) – повышение уровня и связь с прогнозом ХСН ССФ

Kempf T, von Haehling S, Peter T, et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 1054-60.

Растворимый ST-2 и галектин-3

Растворимый ST-2	Галектин-3
Уровень ассоциирован с нарушением диастолической функции	Статистически значимый предиктор смертности у больных с ХСН
Более низкие концентрации у больных с ССФ	Не обнаружена взаимосвязь с фракцией выброса
Прямая взаимосвязь с уровнем NT-proBNP	Прямая взаимосвязь с уровнем NT-proBNP
Прогностический фактор риска смертности в течение одного года у больных с СН (>30 нг/мл)	Повышение у больных с ХСН (>17,7 нг/мл)

Повышение прогностической значимости при комбинации с НУП

*Domingo A. Pascual-Figal, Jordi Ordoñez-Llanos et al. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 2174–2179.
Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL. J Am Coll Cardiol 2008;52:1458–65.
Nachtigal M., Ghaffar A., Mayer E.P. Am J Pathol 2008;172:247–255.
Ravi V. Shah, Annabel A. Chen-Tournoux, Michael H. European journal of heart failure
of the European Society of Cardiology 2010; 12: 8: 826–832.*

Микро-РНК

МикроРНК	Литературные данные	Результаты собственных исследований
21	•Профибротический эффект •Антиапоптотический эффект •Антиангиогенез •Провоспалительный эффект	Пороговое значение концентрации в прогнозе отсутствия ХСН 883 у.е.
34a	•Профибротический эффект •Ремоделирование ЛЖ	Пороговое значение концентрации в прогнозе наличия ССЗ без ХСН 2,5 у.е
423-5p	•Биомаркер ХСН	Пороговое значение концентрации в прогнозе наличия ХСН 35,5 у.е.

Обеспечение качества на всех этапах



**Благодарю
за
внимание!**

