

Роль биохимических маркеров в диагностике хронической сердечной недостаточности

10-11 апреля в г. Киеве проходила IV научно-практическая конференция «Сердечная недостаточность: от фундаментальной науки к клинической практике», организованная Украинской ассоциацией специалистов по сердечной недостаточности. В рамках секционного заседания «Биомаркеры при хронической сердечной недостаточности: quo vadis?» ведущие специалисты Украины в области кардиологии осветили современные возможности диагностики и подходы к определению стратегии лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).



Заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии послепрофессионального образования, доктор медицинских наук, профессор Вера Иосифовна Целуйко посвятила свое выступление значимости определения уровня галектина-3 при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Докладчик отметила, что в настоящее время биохимические маркеры,

свидетельствующие о повреждении (тропонина Т и I), развитии воспаления и фиброза в миокарде (галектин-3) или о повышении давления в камерах сердца (мозговой натрийуретический пептид – BNP), все шире используются в кардиологической практике для стратификации риска у больных с сердечной недостаточностью (СН). Это касается и галектина-3, обнаруженного в макрофагах, эозинофилах, нейтрофилах и тучных клетках.

Установлено, что у здоровых лиц и пациентов во время ремиссии / компенсаторной стадии экспрессия галектина-3 минимальна либо практически отсутствует, тогда как на пике фиброза и воспаления она достигает максимума, что позволяет использовать этот биомаркер для выявления пациентов с высоким риском декомпенсации или неблагоприятным прогнозом, а также для определения оптимальной терапевтической стратегии. Экспрессия галектина-3 в декомпенсированном сердце увеличивается более чем в 5 раз. Это соединение обладает способностью инициировать процессы воспаления и апоптоза, активировать миграцию макрофагов, пролиферацию фибробластов и синтез коллагена в кардиомиоцитах. Повышение выработки галектина-3 вызывает ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), что сопровождается снижением сократительной способности сердца.

Согласно результатам клинических исследований высокое содержание галектина-3 являлось независимым предиктором смерти у больных с ХСН (DEAL HF), а сам биомаркер продемонстрировал большую прогностическую ценность независимо от других факторов риска (СОАСН). Согласно данным собственных наблюдений, уровень галектина-3 в крови пациентов не зависел от этиологии СН, но коррелировал с тяжестью заболевания и размерами левого предсердия, а высокие концентрации этого биомаркера ассоциировались с более частыми эпизодами суправентрикулярных нарушений ритма.



Заведующий кафедрой терапии медицинского факультета № 2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Вадим Николаевич Жебель коснулся вопросов диагностической роли натрийуретических пептидов у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ), отметив, что в настоящее время определение биомаркеров при СН

является важнейшим инструментом идентификации индивидуального риска и прогноза ССЗ в различных популяциях больных. Учитывая существенные колебания концентрации BNP в зависимости от возраста, половой и расовой принадлежности, наличия коморбидной патологии, использование низких значений плазменной концентрации этого биомаркера приемлемо лишь для обследования больших неоднородных групп пациентов или общей популяции с целью выявления лиц с высоким артериальным давлением (АД) и проявлениями миокардиальной дисфункции. Более высокие пограничные уровни следует применять для дополнительной диагностики, а в некоторых случаях – как основной метод выявления нарушений в миокарде, в частности при СН в однородных группах пациентов с конкретной нозологией. При этом определение BNP в качестве маркера состояния миокарда у пациентов с СН IIА ст. (до III ФК по NYHA) требует учета этиологии СН.

В настоящее время одна из форм С-натрийуретического пептида (CNP) признана мощнейшим вазодилататором, действующим на миоциты независимо от оксида азота. Кроме того, CNP проявляет антипролиферативные, антифиброзирующие свойства, участвует в регуляции фибринолиза и ряде других процессов в организме. Высокий уровень данного маркера ассоциируется как с наличием ГБ, так и с осложнениями СН, а его содержание в крови у пациентов с ГБ имеет существенные гендерные отличия. В целом CNP рассматривается как перспективный для изучения маркер кардиального и сосудистого ремоделирования в случае развития ГБ и осложнения ее ХСН. Результаты собственного исследования свидетельствуют, что пациентам с ГБ и ХСН IIА ст. – носителям аллеля А гена АТ₁-Р для достижения целевых уровней АД и улучшения состояния требовались более высокие дозы валсартана (120-160 мг), чем носителям аллеля С (уровни BNP и CNP выше). В перспективе уровень данных пептидов может стать определяющим фактором в подборе начальной дозы препаратов, своевременной коррекции терапии с учетом фармакогенетических аспектов в схемах лечения ГБ разных стадий, в том числе при осложнении ее ХСН.



Заведующий отделом клинической фармакологии и фармакотерапии ГУ «Национальный институт геронтологии им. Л.Т. Малой НАМН Украины» (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Юрий Степанович Рудык привлек внимание слушателей к проблеме генетических маркеров прогрессирования ХСН и терапевтической эффективности β-адреноблокаторов. Выступающий отметил, что

в последние годы появляется все больше данных о полиморфизме генов, отвечающих за строение адренорецепторов (АР), ангиотензиногена и ангиотензинпревращающего фермента, фактора некроза опухоли, а также других молекул, влияющих на риск развития СН. В частности, установлены 2 наиболее клинически значимых однонуклеотидных полиморфизма (SNP) гена β₁-АР (замена серина на глицин в 49 положении и аргинина на глицин в 389), позволяющие дифференцировать пациентов с СН на отвечающих и не отвечающих на терапию β-адреноблокаторами. Так, показано, что пациенты с СН и полиморфизмом Сер49Гли гена β₁-АР в 2 раза чаще достигают конечной точки (смерть / трансплантация сердца) в течение 5 лет по сравнению с соответствующими показателями у пациентов, имеющих SNP β₁-АР Гли49Гли. Похожие результаты были получены в ходе анализа исследования BEST (улучшение выживаемости гомозигот по аргинину в 389 положении в ответ на лечение бундиндололом в сравнении с Гли389), а также в собственном исследовании, продемонстрировавшем неодинаковый ответ пациентов с разными SNP в 389 положении на лечение бисопрололом. Так, фракция выброса ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) у носителей Гли389Гли в отличие от пациентов из группы Гли389Арг на фоне лечения снижалась. Кроме того, 5-летняя выживаемость больных с полиморфизмом Сер49Сер и Гли389Гли была достоверно ниже, чем у носителей Сер49Гли и Арг389Гли соответственно.

Профессор Ю.С. Рудык также указал на клиническую значимость варибельности генотипа β₂-АР, подтвержденную результатами наблюдений, в которых у носителей аллелей Гли27 данного гена частота эпизодов фибрилляции предсердий на протяжении 2 лет была выше таковой в группе пациентов с Гли27 (48,9 против 11,5%). В то же время распространенность желудочковой экстрасистолии среди носителей Гли27 была более низкой. Немаловажное прогностическое значение имеет также полиморфизм G308A гена фактора некроза опухоли, влияющий на встречаемость фибрилляции предсердий и ИМ в популяции пациентов с ХСН и сохраненной функцией ЛЖ. Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что полиморфизм β₁-АР может определять течение ХСН

и ответ на лечение β-адреноблокаторами; таким образом, необходимо расширение возможностей по определению SNP β-АР в клинической практике.



Научный куратор кардиологического отделения ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Виктория Юрьевна Жаринова рассказала о роли определения кардиотропных аутоантител при коронарогенной ХСН. Как отметила выступающая, аутоантитела (АА) в организме выполняют множество функций, являясь

маркерами структурно-функциональных изменений органов-мишеней, обеспечивая перенос белков, аллостерическую модуляцию, регуляцию работы иммунной, нервной и эндокринной систем. При этом в аспекте ХСН наиболее патогенетически значимы АА к β₁-АР, L-кардиомиозину, СоМ-02 мембран клеток миокарда, СоS-05 цитоплазмы кардиомиоцитов и коллагену. Хроническая гиперсимпатикотония приводит к нарушениям локального высвобождения норадреналина (НА) из симпатических ганглиев и его обратного захвата, ускоренному выводу НА из миокарда, изменению структуры, функции и уменьшению плотности β₁-АР миокарда, нарушению симпатической иннервации, а также к формированию десенситизации миокарда, что в итоге приводит к ХСН. В то же время АА к β₁-АР являются триггерами конформационных изменений рецепторов, способствуют их интернализации и вызывают увеличение базальной частоты сердечных сокращений и снижение сократимости миокарда.

Имеются данные об увеличении титра АА к β₁-АР в группе пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), ишемической кардиомиопатией и ХСН; ассоциации этих нарушений со снижением сердечного индекса и возрастанием частоты всех случаев смерти и внезапной кардиальной смерти, а также о снижении сократимости кардиомиоцитов на фоне повышения концентрации АА к сердечному миозину у пациентов с ДКМП и ишемической болезнью сердца (ИБС). У пациентов с ИБС, особенно со сниженной фракцией выброса ЛЖ, регистрируются более высокие уровни кардиотропных АА.



Ведущий научный сотрудник отдела некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук Дмитрий Васильевич Рябенко выступил с докладом «Аутоиммунные реакции против миозина – факторы патогенеза и прогноза при ДКМП». Спикер отметил, что антитела к миозину отлича-

ются способностью к антигенной мимикрии за счет перекрестных реакций с М-белком стрептококка А и энтеровирусами, являются высокотоксичными для кардиомиоцитов in vitro, а также проявляют отрицательный инотропный эффект и приводят к развитию аутоиммунного миокардита в эксперименте. В свою очередь, наличие АА к сердечному миозину нередко регистрируется без клинических проявлений и эхокардиографических признаков кардиомиопатии (КМП), у бессимптомных родственников (при наследственной ДКМП) ассоциируется с высоким риском развития заболевания, а также коррелирует с персистирующей дисфункцией ЛЖ. В ходе собственного экспериментального исследования мышей иммунизировали 16 разными миокардиальными антигенами. Наблюдение показало, что наиболее выраженной способностью индуцировать развитие ДКМП у животных обладала сыворотка, содержащая миозин желудочков сердца, полученный от людей с ДКМП. Дальнейшее изучение особенностей влияния АА к актину и миозину на течение и прогноз в группе больных с ДКМП позволило смоделировать 5-летнюю выживаемость пациентов. Согласно расчетным данным, смертность в группе больных с ДКМП и уровнем АА к дилатационному актину и миозину, превышающим на 70% показатели нормы, спустя 5 лет составит 100%. Повышение титра АА к указанным антигенам более чем на 200% от нормы может привести к 100-процентной летальности пациентов с ДКМП уже на протяжении 2,5 лет.

Подготовил **Антон Пройдак**

