

СОВРЕМЕННЫЕ БИОМАРКЕРЫ В КАРДИОЛОГИИ

Современная клиническая практика предусматривает обязательное использование результатов лабораторных исследований, международный опыт свидетельствует о потребности клиники в лабораторной информации для принятия до 70% медицинских решений. Несмотря на обилие предлагаемых к использованию биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний, высокая диагностическая эффективность с достаточным уровнем доказательности показана далеко не для всех. В статье рассмотрены возможности современной лаборатории в определении маркеров повреждения миокарда (тропонины, сердечный белок, связывающий жирные кислоты), миокардиального стресса (натрийуретические пептиды) и нейрогуморальной регуляции (копептин), диагностическая и прогностическая значимость данных исследований.

Ключевые слова: биомаркеры, тропонин I высокочувствительный, тропонин T высокочувствительный, сердечный белок, связывающий жирные кислоты, копептин, BNP, NT-proBNP, MR-proANP.

O.V. DYMOVA, Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery

MODERN BIOMARKERS IN CARDIOLOGY

Modern clinical practice requires obligatory use of results of laboratory researches, international experience demonstrates the need of the clinic in laboratory information for making up to 70% of medical decisions. Described a large number of biomarkers of cardiovascular diseases, high diagnostic efficiency with sufficient level of evidence is shown not for all. In article the possibilities of a modern laboratory in determining markers of myocardium damage (troponins, hFABP), myocardial stress (natriuretic peptides) and neurohumoral regulation (copeptin), the diagnostic and predictive importance of these researches are considered.

Keywords: Biomarker, TnI hs, TnT hs, hFABP, copeptin, BNP, NT-proBNP, MR-proANP.

Современная клиническая практика предусматривает обязательное использование результатов лабораторных исследований: международный опыт свидетельствует о потребности клиники в лабораторной информации для принятия до 70% медицинских решений [1]. В настоящее время разрабатывается достаточно большое количество различных биомаркеров, которые способны охарактеризовать различные патофизиологические процессы при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ).

Согласно определению, биомаркеры – количественно определяемые лабораторные показатели, индикаторы биологических процессов в норме, при патологии, при мониторинге проводимой терапии [2]. Согласно требованиям концепции SMART, биомаркер должен быть чувствительным и специфичным (**Specific and Sensitive**), измеряемым (**Measurable**), доступным (**Available and Affordable**), воспроизводимым (**Responsive and Reproducible**) и своевременным (**Timely**) [3].

Биохимические маркеры патофизиологических процессов при ССЗ можно условно подразделить на следующие пять групп:

1. Маркеры *повреждения кардиомиоцитов* – сердечные тропонины I, T (TnI, TnT), сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты (hFABP).
2. Маркеры *миокардиального стресса*, оценивающие функцию кардиомиоцитов – натрийуретические пептиды (BNP, NT-proBNP, ANP, proANP), ST2, маркер фиброза миокарда галектин-3.
3. Маркеры *нейрогуморальной регуляции* – копептин

(C-концевая часть прогормона вазопрессина), MR-проадреномедуллин.

4. Маркеры *воспаления* – высокочувствительный C-реактивный протеин (hsCRP), фибриноген, GDF-15, провоспалительные цитокины, антимиокардиальные антитела.
5. Маркеры *нестабильности атеросклеротических бляшек, активации тромбоцитов* – матриксные металлопротеиназы (MMPs), миелопероксидаза (MPO), плазменный протеин А, ассоциированный с беременностью (PAPP-A), растворимый комплекс sCD40L и др.

Несмотря на такое обилие предлагаемых к использованию биомаркеров ССЗ, высокая диагностическая эффективность с достаточным уровнем доказательности показана далеко не для всех. Не все биомаркеры также еще доступны для широкого применения в клинике и в связи с отсутствием разработанных тест-систем, имеющих регистрационное удостоверение на территории нашей страны, позволяющих лаборатории выдавать результаты настолько быстро, насколько этого требует клиническая ситуация.

Приоритетной задачей лаборатории в стационарах кардиологического профиля должна быть организация эффективной и своевременной диагностики при неотложных состояниях, лаборатория должна обеспечить быструю (в течение не более 30–60 минут) круглосуточную выдачу клиницистам результатов определения биомаркеров первых двух-трех групп (обязательно – маркеры повреждения и миокардиального стресса, желательное – маркеры нейрогуморальной регуляции), в идеале

обеспечивая мониторинг состояния пациентов в режиме реального времени.

Во всех ситуациях, когда предъявляются столь серьезные требования к скорости сообщения результата клиницисту, лаборатории так или иначе приходится обращаться к концепции выполнения лабораторных исследований не в лаборатории, а у постели больного (технологии Point-of-Care, РОСТ). Традиционно эти два подхода противопоставляются. Преимущества и недостатки каждого из них приведены в *таблице 1*. Использование РОС-технологий целесообразно там, где это дает улучшение результатов лечения в сравнении с проведением исследований в лаборатории, однако при выборе данной концепции необходимо минимизировать ее недостатки: должны быть выбраны максимально надежные, но в то же время максимально простые анализаторы, а также сотрудниками лаборатории должны быть решены все вопросы выполнения процедур внутрилабораторного контроля качества и внешней оценки качества исследований.

Рассмотрим подробнее возможности современной лаборатории в определении маркеров повреждения миокардиального стресса и нейрогуморальной регуляции, диагностическую и прогностическую значимость данных исследований.

МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ. ТРОПОНИНЫ

Тропонины Т и I – высокочувствительные и специфичные для миокарда маркеры. Тропонин – универсальная для поперечно-полосатой мускулатуры белковая структура, однако абсолютная специфичность молекул миокардиального TnI и TnT определяется уникальностью аминокислотной последовательности, отличающейся от аминокислотной последовательности тропонинов скелетных мышц.

С развитием технологий и внедрением в рутинную практику высокочувствительных методов определения тропонинов данный тест становится относительно ранним маркером повреждения кардиомиоцитов – современные технологии позволяют определить диагностически значимые уровни концентраций уже спустя 3 часа после неблагоприятного события.

Однако оборотной стороной такой высокой чувствительности теста стала потеря клинической специфичности данного исследования для диагноза инфаркт миокарда. Повышенные уровни тропонинов могут быть зафиксированы при дилатационной и гипертрофической кардиомиопатии, при токсических поражениях миокарда, сердечной недостаточности, после кардиохирургических вмешательств, миокардитах, сепсисе и других состояниях.

Другим недостатком исследований тропонинов является отсутствие стандартизации методов. Различные производители тест-систем используют разные антитела к различным эпитопам молекулы тропонина или даже продуктов его деградации. Все это приводит к тому, что результаты определения тропонинов на различных анализаторах оказываются несопоставимыми.

В связи с перечисленными выше недостатками возникают особенности интерпретации результатов данного теста. Во-первых, при оценке результатов в динамике допустимо сравнение результатов, выполненных только на одном оборудовании. Задачей лаборатории в таких условиях является обеспечение того, чтобы исследования тропонинов выполнялись на тест-системах одного производителя вне зависимости от того, выполнено исследование в приемном покое, в реанимационном или другом отделении стационара. Во-вторых, результаты должны оцениваться в сравнении с верхней границей референсных значений (99-й перцентиль), необходимо учитывать наличие «серой зоны». Вся эта информация должна в обязательном порядке быть приведена на бланке результатов лаборатории и доведена до сведения сотрудников клинических подразделений. Для диагностики инфаркта миокарда необходимо использовать специальные алгоритмы или в отдельных случаях дополнительные маркеры, речь о которых пойдет ниже.

На *рисунке 1* приведен возможный алгоритм диагностики острого инфаркта миокарда (ОИМ) [4]. Диагностика ОИМ должна основываться на данных клинической картины, электрокардиографических исследований и исследований кардиомаркеров. Для установления диагноза инфаркта миокарда достаточно двух из трех признаков. В случае типичной клинической и электрокардиографической картины ОИМ диагностическая значимость исследований тропонинов не столь высока, хотя и в этой ситуации данные исследования оказываются значимыми для оценки прогноза.

В случае сомнительной клинической или электрокардиографической картины, именно диагностическая значимость исследований тропонинов оказывается крайне высока. Все используемые в настоящее время алгоритмы

Таблица 1. Преимущества и недостатки концепций выполнения исследований в лаборатории и у постели больного (РОСТ)

В лаборатории	У постели больного (РОСТ)
<p>Плюсы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Меньше ошибок на аналитическом этапе. • Лаборатории проще управлять анализатором. • Более точные, надежные методы. • Более дешевые методы (не всегда) 	<p>Плюсы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Круглосуточная доступность и быстрота выполнения анализа и получения результата. • Меньше ошибок на ПРЕаналитическом этапе. • Диагностика и лечение критических состояний «в одних руках», постоянный диалог «лаборатория – клиницист»
<p>Минусы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ПОТЕРЯ ВРЕМЕНИ на доставку пробы в лабораторию, пробоподготовку, выполнение анализа, доставку результатов клиницисту. • Больше ошибок на ПРЕаналитическом этапе. • Отвлечение персонала реанимации для доставки пробы в лабораторию 	<p>Минусы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Менее точные методы (иногда). • Возможны ошибки на аналитическом этапе. • Лаборатории сложнее управлять анализатором. • Более дорогие методы (не всегда)

диагностики ОИМ основываются на серийных измерениях и фиксации изменения (увеличения или снижения) концентрации тропонина в крови в течение промежутка времени (1–3–6 часов в зависимости от используемого алгоритма), именно поэтому к аналитической надежности данных методов предъявляются столь высокие требования.

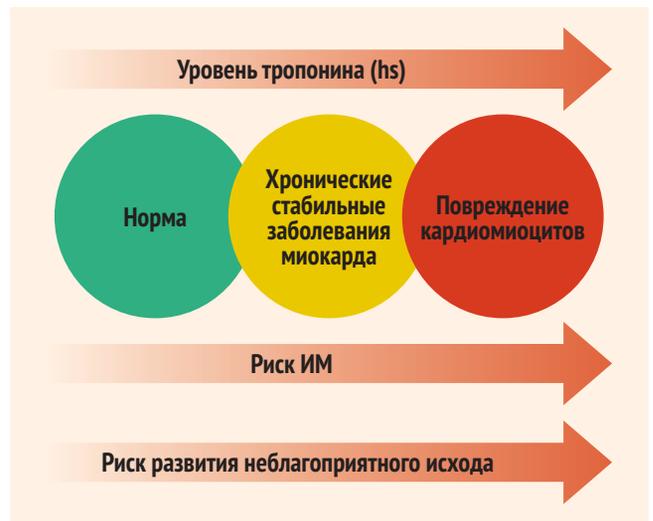
Высокочувствительное измерение уровня тропонина – количественное исследование. Работать с этим тестом целесообразно как с количественной величиной. В случае если стоит задача дифференцировать нормальное состояние, хронические стабильные заболевания миокарда и повреждения кардиомиоцитов, то чем выше уровень тропонина в крови при однократном исследовании, тем выше вероятность того, что данное повышение связано именно с развитием ОИМ, а в случае хронических стабильных заболеваний миокарда более высокие уровни тропонина связаны с более высоким риском развития неблагоприятных исходов (рис. 2).

Для повышения диагностической значимости исследований тропонинов может быть перспективным подход, основанный на анализе данных нескольких биомаркеров в дополнение к сердечным тропонинам.

Дополнительные маркеры повреждения кардиомиоцитов. Сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты и миоглобин

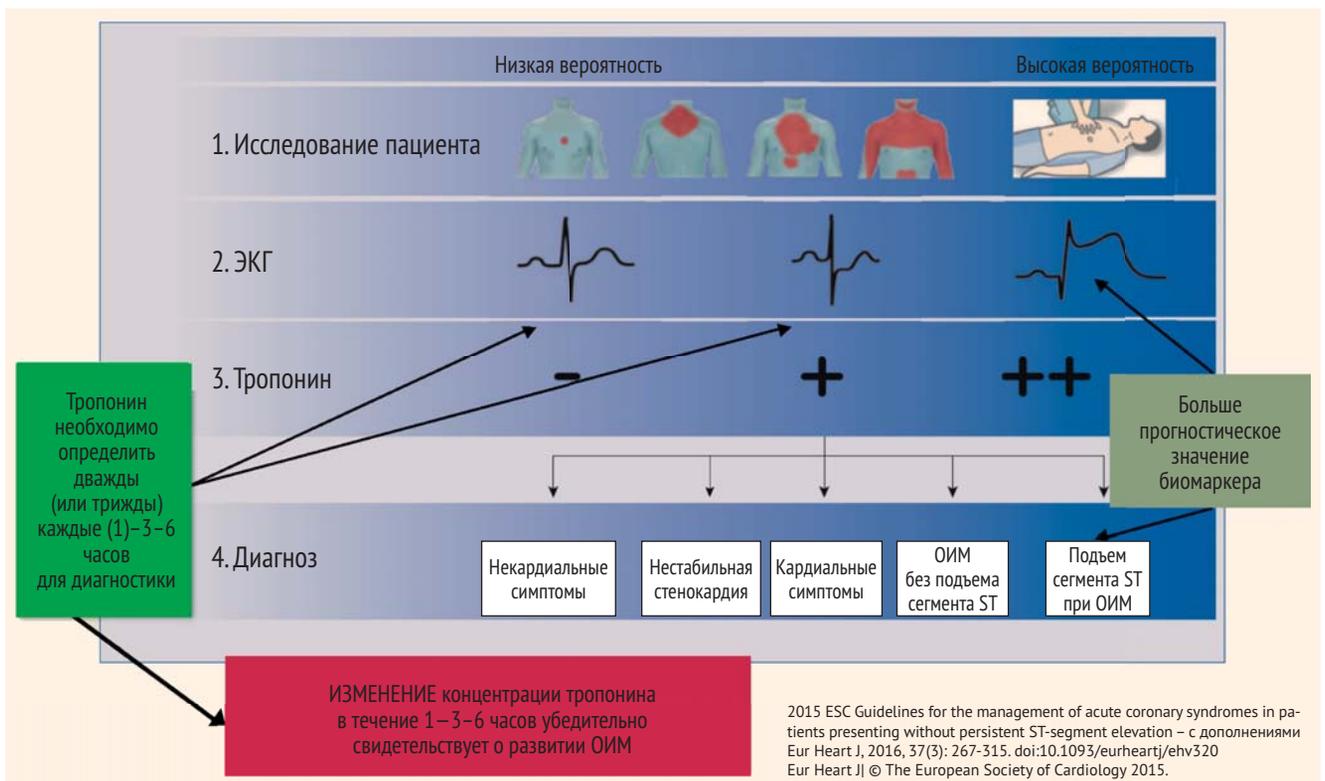
Дополнительными маркерами повреждения кардиомиоцитов, доступными для рутинного определения в лабораториях в настоящее время, являются сердечный белок, связывающий жирные кислоты h-FABP, и миоглобин.

Рисунок 2. Тропоины – диагноз и прогноз



h-FABP – цитозольный белок с низкой молекулярной массой. Высокая специфичность для ткани миокарда (в отличие от миоглобина) позволяет рассматривать его как перспективный маркер для раннего выявления повреждения миокарда (через 1,5–2 часа). В настоящее время доступны не только картриджи для качественного измерения данного белка – создание тест-системы для иммунотурбидиметрического определения его концентрации делает возможным его измерение на любом «открытом» биохимическом анализаторе за 15 минут практически в

Рисунок 1. Алгоритм диагностики ОИМ



любой лаборатории, выполняющей биохимические исследования. Однако зависимость его уровня от функции почек является серьезным ограничением его применения.

Диагностическая значимость исследований миоглобина при ОИМ в последние годы сильно снизилась, несмотря на широкую доступность данного теста для количественного определения на биохимических и иммунохимических анализаторах, в РОСТ-диагностике. В настоящее время миоглобин не рекомендуется как маркер ОИМ, однако имеет значение для диагностики повреждения мышц.

И h-FABP, и миоглобин могут быть полезны при диагностике рецидивирующего ИМ или при необходимости выявления повреждения миокарда в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств, поскольку повышенные концентрации тропонинов могут сохраняться на протяжении 5–7–14 дней, а содержание миоглобина и h-FABP должно возвращаться к исходному уровню уже через сутки (5).

Таким образом, все алгоритмы диагностики ОИМ, основанные на использовании маркеров повреждения миокарда, требуют серийных лабораторных исследований в течение нескольких часов. Тем не менее существует протокол, который позволяет исключить ОИМ в момент первого измерения тропонина. Основан данный протокол на одномоментном измерении уровня тропонина и маркера нейрогуморальной регуляции – копептина.

Копептин как биомаркер при сердечно-сосудистых заболеваниях

Копептин является С-концевой частью прогормона вазопрессина. Так как копептин секретируется в эвмилярном вазопрессину количестве, но при этом является стабильной молекулой в отличие от вазопрессина, то измерения уровня копептина можно использовать для суждения об уровне вазопрессина, для которого отсутствует надежная и воспроизводимая методика его определения.

При ОИМ концентрация копептина как маркера эндогенного стресса повышается в то время, когда концентрации маркеров повреждения миокарда (в частности, тропонина) не успевают достичь диагностически значимых уровней. В связи с этим предлагается алгоритм диагностики ОИМ, основанный на одновременном определении концентраций тропонина и копептина в ранние часы от развития болевого приступа (до 3 часов).

При использовании алгоритма «копептин + тропонин» возможно 4 сценария (рис. 3).

Комбинация копептина и hs-тропонина по сравнению с использованием только hs-тропонина имеет преимущества, так как в случае, если концентрация копептина < 10 пмоль/л в сочетании с тропонином в пределах референсных значений (<99-го перцентиля), данный алгоритм позволяет исключать ОИМ с достаточно высокой отрицательной прогностической значимостью (96–99%), а следовательно, отпадает необходимость повторного исследования маркеров повреждения миокарда через 1–3–6 часов – «Сценарий I» [6]. Остальные сце-

Рисунок 3. Возможные сценарии при использовании алгоритма одновременного исследования тропонина и копептина при подозрении на ОИМ

		Копептин + тропонин	
		I	II
<p>ТРОПОНИН Некроз кардиомиоцитов</p> <p>+</p> <p>КОПЕПТИН Эндогенный стресс</p>	I	<p>hsTn, копептин не повышены</p> <p>– Исключение ОИМ (ОПЗ 96–99%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оценка рисков, нестабильная стенокардия • Некардиальные причины боли 	
	II	<p>hsTn не повышен, копептин > 10 pmol/l</p> <p>– ВНИМАНИЕ! Может быть «Тропонин-негативный» период, развитие ИМбпСТ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Слишком рано назначено исследование • Наблюдение и мониторинг, исключение некардиальных причин боли 	
	III	<p>hsTn повышен, копептин не повышен</p> <p>– Повреждение миокарда</p> <ul style="list-style-type: none"> • Серийные измерения тропонина • Наблюдение и мониторинг, УМЕРЕННЫЙ риск 	
	IV	<p>hsTn повышен, копептин > 10 pmol/l</p> <p>– Повреждение миокарда</p> <p>Серийные измерения тропонина</p> <p>Наблюдение и мониторинг, ВЫСОКИЙ риск</p>	

нарии, при которых наблюдается повышение концентраций копептина и/или тропонина, являются менее благополучными. И наиболее опасным среди них, связанным с крайне высоким риском, является сценарий IV, при котором наблюдается повышение и копептина, и тропонина в крови.

В таблице 2 приведена характеристика маркеров повреждения миокарда, перечислены они в том порядке, в котором они могут быть определены и измерены в крови в диагностически значимых концентрациях после развития повреждения кардиомиоцитов, а не в порядке их клинической значимости, поскольку наиболее значимым маркером повреждения кардиомиоцитов в настоящее время продолжает оставаться тропонин благодаря своей высокой специфичности. Однако у пациентов с острым коронарным синдромом при ряде ситуаций не лишены перспективы представляются подходы, основанные на измерении двух и более биомаркеров в дополнение к тропонину, при этом желательны патофизиологически различных.

МАРКЕРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА

Среди биомаркеров, позволяющих оценивать функциональное состояние миокарда, наиболее широко используемыми являются натрийуретические пептиды сердца – гормоны, выделяемые кардиомиоцитами предсердий и желудочков в ответ на растяжение мембран клеток и нейрогуморальные стимулы [7].

Наиболее доступными для рутинного определения являются натрийуретический пептид В-типа (BNP), а также NT-proBNP – маркеры, которые прежде всего служат для исключения диагноза сердечной недостаточности.

Для лаборатории кажется предпочтительным определение NT-proBNP в отличие от BNP, поскольку данная молекула более стабильна *in vitro*, что позволяет избежать проблем и ошибок, связанных с преаналитикой при выполнении данных исследований. Однако нельзя не учитывать сильную зависимость уровня NT-proBNP и MRproANP от функции почек, поэтому при организации работы лаборатории невозможно ограничить функционал лаборатории выполнением исследований только NT-proBNP как более стабильного маркера сердечной недостаточности, желателен в арсенале выполняемых тестов иметь и NT-proBNP, и BNP.

С широким внедрением в рутинную практику работы лабораторий высокочувствительных методов определе-

ния тропонинов данный тест уже перестает считаться только маркером повреждения кардиомиоцитов, а может также являться и маркером функционального состояния клеток, предиктором неблагоприятных исходов при стабильных заболеваниях миокарда.

Остальные маркеры, позволяющие судить о функциональном состоянии миокарда (табл. 3), к сожалению, остаются недоступными для рутинной практики лабораторий. Большинство из них выполняются в настоящий момент времени с помощью иммуноферментного анализа, требующего накопления проб, что исключает возможность своевременного предоставления информации клиницистам, а также далеко не все тест-системы имеют необходимые регистрационные удостоверения.

Таким образом, исследование биомаркеров при сердечно-сосудистых заболеваниях имеет высокую практическую значимость. Чувствительность биомаркеров значительно улучшилась за последние годы, многие из

Таблица 2. Характеристика маркеров повреждения миокарда

Биомаркер	Специфичность для миокарда	Начало повышения/длительность повышения	Достоинства	Недостатки
h-FABP (рекомендуется количественное определение)	++++	1,5–2 ч/12–24 ч	Высокая чувствительность и специфичность. РАННЯЯ диагностика. Маркер ишемии (возможно)	Быстрое снижение концентрации. Зависимость от функции почек
МБ-КФК mass	+++	2–3 ч/24–36 ч	РАННЯЯ диагностика, диагностика РЕИНФАРКТА	При повреждении мышц снижение чувствительности
Тропонин I <u>hs</u>	+++++	3–4 ч/6–7 дней	Высокая чувствительность и специфичность, оценка риска. Ранние маркеры	Необходимость серийных измерений при диагностике ОИМ, отсутствие стандартизации методов
Тропонин T <u>hs</u>	+++++	3–4 ч/10–14 дней		
Копептин	нет (маркер эндогенного стресса)		Возможность исключения повреждения миокарда в ранние сроки	Необходимость в одновременном определении с тропонином

Таблица 3. Маркеры функционального состояния миокарда

Биомаркер	Патофизиологическая роль	Диагностическая значимость
BNP NT-proBNP ANP MRproANP	Маркеры сердечной недостаточности	Маркеры «миокардиального стресса». Оценка эффективности проводимой терапии. Прогностическая роль. NB! Возможна оценка функциональных и компенсаторных резервов. NB! Зависимость от функции почек (NT-proBNP, MRproANP). Не информативны при применении препаратов, ингибирующих нейтральную эндопептидазу (НЭП)
Тропоины (hs)	Повышается при различных патологических состояниях, приводящих к повреждению кардиомиоцитов	Предиктор неблагоприятных исходов. Прогностический маркер (в дополнение к натрийуретическим пептидам)
GDF-15	Маркер воспаления, секретируется в ответ на стресс и ишемию	Предиктор неблагоприятных исходов
ST2	Рецептор IL-1, участие в воспалении и развитии фиброза	Предикторы неблагоприятных исходов. Маркер отторжения трансплантата сердца. Не зависит от функции почек
Галектин-3	Маркер воспаления и ремоделирования	Прогностическая роль Маркер фиброза миокарда

диагностически значимых тестов стали доступны для выполнения в формате Point-of-Care. Задачей современной лаборатории в учреждениях кардиологического профиля должна быть организация эффективной и своевременной диагностики при неотложных состояниях, лаборатория должна обеспечить быструю (в течение не более 30–60 минут) круглосуточную выдачу клиници-

стам результатов определения биомаркеров повреждения и миокардиального стресса, в идеале обеспечивая мониторинг состояния пациентов в режиме реального времени.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меньшиков В.В. Клиническая безопасность пациента и достоверность лабораторной информации (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*, 2013, 6: 29-36. / Menshikov VV. Clinical safety of the patient and reliability of laboratory information (lecture). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2013, 6: 29-36
2. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2001 Mar, 69(3): 89-95.
3. Kumar M and Sarin SK. Biomarkers of diseases in medicine. *Current Trends in Science. Platinum Jubilee Special*. 2009: 403-417.
4. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2016, 37(3): 267-315.
5. Островский О.В., Ткачева В.В., Островская В.О. Лабораторные маркеры повреждения миокарда в современной кардиологии. *Спецвыпуск Лаборатория*, 2013, 2: 31-36. / Ostrovsky OV, Tkacheva VV, Ostrovskaya VO. Laboratory markers of myocardial damage in modern cardiology. *Spetsvyпуск Laboratoriya*, 2013, 2: 31-36.
6. Giannitsis E, Mockel M. Clinical Utility of Copeptin and troponin in the Emergency department. 2017.
7. Garg A et al. Clinical Application of Biomarkers in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction: A Review. *Cardiology*, 2017, 136(3): 192-203.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

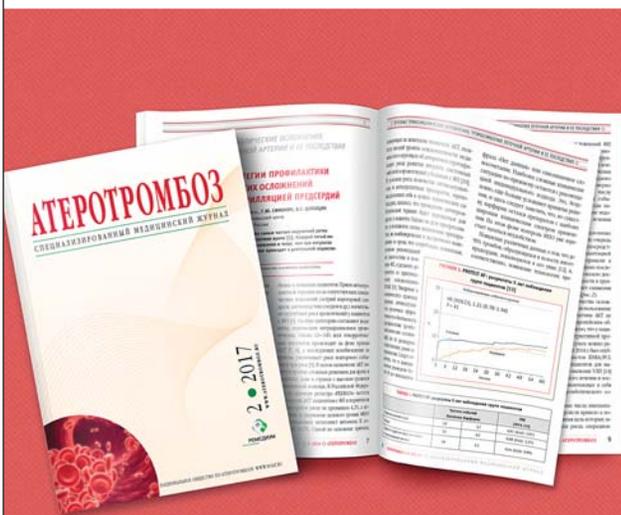
Дымова Ольга Викторовна – к.м.н., заведующая научно-клинической лабораторией ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», г. Москва

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама

www.aterotromboz.ru

• НОВОСТИ
• АРХИВ ВЫПУСКОВ



105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru