

СЕРУМНИ БИОМАРКЕРИ ЗА ПУЛМОНАЛНА ХИПЕРТОНИЯ

Ц. Бонева¹, Р. Иванова¹, Г. Златанчева¹, Д. Василев², К. Карамфилов¹

¹Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“, МУ – София

²СБАЛК „Медика кор“ – Русе

SERUM BIOMARKERS FOR PULMONARY HYPERTENSION

Ts. Boneva¹, R. Ivanova¹, G. Zlatantcheva¹, D. Vassilev², K. Karamfilov¹

¹Cardiology Clinic, UMHAT „Alexandrovskia“, MU – Sofia

²SBALK „Medica Cor“ – Rousse

Резюме.

Налице са значими изследвания и научни разработки, свързани с патофизиологията на пулмоналната хипертония (ПХ), вследствие на което се увеличават възможностите за терапевтичното и повлияване. Традиционните методи за диагностика и мониториране на ПХ включват ехокардиография и дясна сърдечна катетеризация, допълнени от оценка на функционалния клас по NYHA и 6-минутен тест с ходене (6 MWT). Нарастващият брой циркулаторни биомаркери, които се повишават при ПХ може да подпомогне клиницистите както в диагностиката, така и при оценка тежестта на заболяването и отговора от лечението.

Ключови думи:

биомаркери, натриуретични пептиди, пулмонална хипертония

Адрес

д-р Ценка Бонева, Клиника по кардиология УМБАЛ „Александровска“, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София,

за кореспонденция:

e-mail: dr.boneva@abv.bg

Abstract.

In the field of development of pathophysiology of pulmonary hypertension, there are growing number of significant recent advances, which leads to new therapeutic agents. Traditional methods of diagnosing and monitoring this condition have comprised echocardiography and right heart catheterization, in addition to functional measures, such as estimation of functional class and the 6-min walk test. An increasing number of biomarkers have been described that are elevated in pulmonary hypertension and which may assist the clinician in diagnosis and in the assessment of disease severity and response to treatment.

Key words:

biomarkers, natriuretic peptide, pulmonary hypertension

Address

Tsenka Boneva, MD, Cardiology Clinic, University Multyprofile Hospital for Active Treatment „Alexandrovskia“, 1, Sveti

for correspondence:

Georgi Sofiyski Str., Bg – 1431Sofia, e-mail: dr.boneva@abv.bg

Пулмоналната хипертония (ПХ) е хемодинамично и патофизиологично състояние, което се дефинира като средно налягане в белодробната артерия (РАР) ≥ 20 mm Hg в покой според Шестия световен симпозиум по пулмонална хипертония през 2018 г., ≥ 25 mm Hg в покой съгласно препоръките на Европейското дружество по кардиология/Европейското респираторно дружество от 2015 г. и ≥ 30 mm Hg при физическо усилие, оценено с дясна сърдечна катетеризация. ПХ може също да се оцени с доплер-ЕхоКГ, въпреки че понякога при този метод се наблюдават фалшивоположителни и фалшивоотрицателни резултати [3].

Биомаркерите са характеристики, които обективно се измерват и оценяват за индикатори на

нормален биологичен, патологичен процес или като отговор на терапевтична интервенция. Те могат да са лабораторни стойности; резултати от клинични наблюдения; да бъдат използвани за оценка на високорисковите пациенти, подлежащи на по-инвазивни процедури; чрез тях може да се извлече прогностична информация и да се създават специфични терапии. Биомаркерите могат да са полезни при пациенти без изявено заболяване (скриниращи), при лица с подозирано заболяване (диагностични) и при болни с напреднало заболяване (прогностични). Най-използваният клиничен биомаркер при ПХ е субмаксималният тест с натоварване, извършен за 6 min [4].

Таблица 1. Подробна клинична класификация на ПХ (актуализирана от Simonneau и съавт.) [3]

<p>1. Пулмонална артериална хипертония</p> <p>1.1. Идиопатична</p> <p>1.2. Наследствена</p> <p>1.2.1. BMPR2-мутация</p> <p>1.2.2. Други мутации</p> <p>1.3. Индуцирана от лекарства и токсини</p> <p>1.4. Свързана със:</p> <p>1.4.1. Съединително-тъканни болести</p> <p>1.4.2. HIV-инфекция</p> <p>1.4.3. Портална хипертония</p> <p>1.4.4. Вродени сърдечни болести</p> <p>1.4.5. Шистозомиаза</p> <p>1'. Пулмонална вено-оклузивна болест и/или пулмокапилярна хемангиоматоза</p> <p>1'.1. Идиопатична</p> <p>1'.2. Наследствена</p> <p>1'.2.1. EIF2AK4-мутация</p> <p>1'.2.2. Други мутации</p> <p>1'.3. Индуцирана от лекарства, токсини и радиация</p> <p>1'.4. Свързана със:</p> <p>1'.4.1. Съединително-тъканни болести</p> <p>1'.4.2. HIV-инфекция</p> <p>1''. Персистираща пулмонална хипертония на новороденото</p>
<p>2. Пулмонална хипертония дължаща се на болести на лявото сърце</p> <p>2.1. Левокамерна систолна дисфункция</p> <p>2.2. Левокамерна диастолна дисфункция</p> <p>2.3. Клапни болести</p> <p>2.4. Вродени/придобити обструкции на входния /изходния тракт на лявото сърце и вродени кардиомиопатии</p> <p>2.5. Вродени/придобити стенози на пулмонални вени</p>
<p>3. Пулмонална хипертония дължаща се на белодробни болести и/или хипоксия</p> <p>3.1. Хронична обструктивна белодробна болест</p> <p>3.2. Интерстициални белодробни болести</p> <p>3.3. Други белодробни болести със смесен рестриктивен и обструктивен модел</p> <p>3.4. Сънна апнея</p> <p>3.5. Алвеоларна хиповентилация</p> <p>3.6. Хронично излагане на големи надморски височини</p> <p>3.7. Белодробни болести на развитието</p>
<p>4. Хронична тромбоемболична пулмонална хипертония и други пулмонални артериални обструкции</p> <p>4.1. Хронична тромбоемболична пулмонална хипертония</p> <p>4.2. Други пулмонални артериални обструкции</p> <p>4.2.1. Ангиосарком</p> <p>4.2.2. Други вътресъдови тумори</p> <p>4.2.3. Артериит</p> <p>4.2.4. Вродени пулмонални артериални стенози</p> <p>4.2.5. Паразитози (хидатоза)</p>
<p>5. Пулмонална хипертония с неясни и/или многофакторни механизми</p> <p>5.1. Миелопролиферативни болести, спленектомия</p> <p>5.2. Системни болести: саркоидоза, пулмонална хистиоцитоза, лимфангиолейомиоматоза, неврофиброматоза</p> <p>5.3. Метаболитни болести: гликогенози, болест на Gaucher, тиреоидни болести</p> <p>5.4. Други: пулмонална туморна тромботична микроангиопатия, фиброзиращ медиастинит, хронична бъбречна хипертония</p>

Пулмоналната хипертония (ПХ) е хемодинамично и патофизиологично състояние, което се дефинира като средно налягане в белодробната артерия (РАР) ≥ 20 mm Hg в покой според Шестия световен симпозиум по пулмонална хипертония през 2018 г., ≥ 25 mm Hg в покой съгласно препоръките на Европейското дружество по кардиология/Европейското респираторно дружество от 2015 г. и ≥ 30 mm Hg при физическо усилие, оценено с дясна сърдечна катетеризация. ПХ може също да се оцени с доплер-ЕхоКГ, въпреки че понякога при този метод се наблюдават фалшивоположителни и фалшивоотрицателни резултати [3].

Биомаркерите са характеристики, които обективно се измерват и оценяват за индикатори на нормален биологичен, патологичен процес или като отговор на терапевтична интервенция. Те могат да са лабораторни стойности; резултати от клинични наблюдения; да бъдат използвани за оценка на високорисковите пациенти, подлежащи на по-инвазивни процедури; чрез тях може да се извлича прогностична информация и да се създават специфични терапии. Биомаркерите могат да са полезни при пациенти без изявено заболяване (скриниращи), при лица с подозирано заболяване (диагностични) и при болни с напреднало заболяване (прогностични). Най-използваният клиничен биомаркер при ПХ е субмаксималният тест с натоварване, извършен за 6 min [4].

През последните години се отдава значение на серологичните биомаркери за ПХ, някои от които отразяват и наличието на деснокамерна (ДК) сърдечна недостатъчност.

Основни серологични маркери за ДК дисфункция са **brain natriuretic peptide (BNP) u N-terminal-pro-BNP (NT-proBNP)** при ПХ, остър белодробен тромбоемболизъм (БТЕ) [5, 6, 7], хронична тромбоемболична ПХ [8] и при ПХ, асоциирана с различни състояния. BNP е пептид, който се секретира основно от камерите в отговор на различни стимули като механично разтягане или хипоксия, и е широко използван неинвазивен маркер и прогностичен индикатор за ЛК и ДК дисфункция [9, 10, 11, 12, 13].

Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) е друг показател за миокардно клетъчно увреждане, който е ранен, високо чувствителен и специфичен индикатор за смъртност при критични състояния (остър БТЕ) [14, 15, 16].

Сърдечните тропонини се освобождават от миокарда по време на исхемия. Тропонин Т (TnT) е широко използван маркер за остра миокардна исхемия и инфаркт. При повишаване на ДК интрамурално налягане при пациенти с ПХ и ДК исхемия е белег за ДК недостатъчност. Високочувствителният TnT (hsTnT) е предиктор за смърт, както H-FABP или NT-proBNP. HsTnT е по-точен предиктор за вло-

шаване на функционалния клас по NYHA в сравнение с NT-proBNP или H-FABP [17, 18, 19].

Хипонатриемията е свързана с лоша прогноза при пациенти с декомпенсирана сърдечна недостатъчност (СН). Forfia и сътр. установяват при 40 пациенти с ПХ и хипонатриемия ($Na \leq 136$ mEq/L) влошаване на хемодинамиката и на функционалния клас на СН [20].

При застойната СН бъбречната дисфункция е маркер за повишена сърдечно-съдова смъртност. Намаляването на креатининовия клирънс (Cl Cr) е показател за десностранна СН. **Влошената бъбречна функция**, оценена чрез Cl Cr и GFR, е независим фактор за смъртност при пациенти с ПХ [21, 22, 23].

Чернодробната дисфункция отразява органичния застой и хипоперфузия при пациенти със СН. Резултатите от чернодробните функционални тестове корелират с прогнозата при пациенти с десностранна СН.

Хипербилирубинемията заедно с функционалния клас на СН по NYHA са предиктори за смъртност при ПХ [24, 25].

Пикочната киселина като продукт на пуриновия метаболизъм отразява наличието на оксидативен стрес при различни състояния, свързани с тъканна исхемия. Повишени стойности има при СН, остри възпалителни заболявания [25], артериална хипертония (АХ) [26], захарен диабет (ЗД) тип 2, затлъстяване и метаболитен синдром. Серумната пикочна киселина корелира с прогнозата и с изхода от терапията при пулмонална артериална хипертония (ПАХ). Не е изяснено дали има причинно-следствена връзка с белодробното съдово засягане или е само маркер за заболяване в резултат на повишен оксидативен стрес при ПХ [27, 28].

Red blood cell distribution width (RDW) – ширината на еритроцитното разпределение. (референтна стойност: 11,60-13,70%) е широко разпространен и достъпен биомаркер, който е независим предиктор за лоша прогноза при левостранна остра и хронична СН, исхемична болест на сърцето (ИБС) и остър миокарден инфаркт (ОМИ). При пациенти с ПАХ е по-точен маркер за смъртен изход от NT-proBNP и пикочната киселина [30]. Тези биомаркери са достъпни в клиничната практика и могат да се използват за проследяване при пациенти с ПАХ и с останалите форми на ПХ.

Биомаркери от ендотелен произход

Известен феномен при ПАХ е ендотелната дисфункция. Дисбалансът на ендотелните вазоактивни медиатори простаглицлин, ендотелин-1 (ЕТ-1) и тромбоксан (TxA2), води до вазоконстрикция и ускорен клетъчен растеж. Налице е ексцентрична ен

Пулмоналната хипертония (ПХ) е хемодинамично и патофизиологично състояние, което се дефинира като средно налягане в белодробната артерия (РАР) ≥ 20 mm Hg в покой според Шестия световен симпозиум по пулмонална хипертония през 2018 г., ≥ 25 mm Hg в покой съгласно препоръките на Европейското дружество по кардиология/Европейското респираторно дружество от 2015 г. и ≥ 30 mm Hg при физическо усилие, оценено с дясна сърдечна катетеризация. ПХ може също да се оцени с доплер-ЕхоКГ, въпреки че понякога при този метод се наблюдават фалшивоположителни и фалшивоотрицателни резултати [3].

Биомаркерите са характеристики, които обективно се измерват и оценяват за индикатори на нормален биологичен, патологичен процес или като отговор на терапевтична интервенция. Те могат да са лабораторни стойности; резултати от клинични наблюдения; да бъдат използвани за оценка на високорисковите пациенти, подлежащи на по-инвазивни процедури; чрез тях може да се извлече прогностична информация и да се създават специфични терапии. Биомаркерите могат да са полезни при пациенти без изявено заболяване (скриниращи), при лица с подозирано заболяване (диагностични) и при болни с напреднало заболяване (прогностични). Най-използваният клиничен биомаркер при ПХ е субмаксималният тест с натоварване, извършен за 6 min [4].

През последните години се отдава значение на серологичните биомаркери за ПХ, някои от които отразяват и наличието на деснокамерна (ДК) сърдечна недостатъчност.

Основни серологични маркери за ДК дисфункция са **brain natriuretic peptide (BNP) u N-terminal-pro-BNP (NT-proBNP)** при ПХ, остър белодробен тромбоемболизъм (БТЕ) [5, 6, 7], хронична тромбоемболична ПХ [8] и при ПХ, асоциирана с различни състояния. BNP е пептид, който се секретира основно от камерите в отговор на различни стимули като механично разтягане или хипоксия, и е широко използван неинвазивен маркер и прогностичен индикатор за ЛК и ДК дисфункция [9, 10, 11, 12, 13].

Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) е друг показател за миокардно клетъчно увреждане, който е ранен, високо чувствителен и специфичен индикатор за смъртност при критични състояния (остър БТЕ) [14, 15, 16].

Сърдечните тропонини се освобождават от миокарда по време на исхемия. Тропонин Т (TnT) е широко използван маркер за остра миокардна исхемия и инфаркт. При повишаване на ДК интрамурално налягане при пациенти с ПХ и ДК исхемия е белег за ДК недостатъчност. Високочувствителният TnT (hsTnT) е предиктор за смърт, както H-FABP или NT-proBNP. HsTnT е по-точен предиктор за вло-

шаване на функционалния клас по NYHA в сравнение с NT-proBNP или H-FABP [17, 18, 19].

Хипонатриемията е свързана с лоша прогноза при пациенти с декомпенсирана сърдечна недостатъчност (СН). Fofia и сътр. установяват при 40 пациенти с ПХ и хипонатриемия ($Na \leq 136$ mEq/L) влошаване на хемодинамиката и на функционалния клас на СН [20].

При застойната СН бъбречната дисфункция е маркер за повишена сърдечно-съдова смъртност. Намалването на креатининовия клирънс (Cl Cr) е показател за десностранна СН. **Влошената бъбречна функция**, оценена чрез Cl Cr и GFR, е независим фактор за смъртност при пациенти с ПХ [21, 22, 23].

Чернодробната дисфункция отразява органичния застой и хипоперфузия при пациенти със СН. Резултатите от чернодробните функционални тестове корелират с прогнозата при пациенти с десностранна СН.

Хипербилирубинемията заедно с функционалния клас на СН по NYHA са предиктори за смъртност при ПХ [24, 25].

Пикочната киселина като продукт на пуриновия метаболизъм отразява наличието на оксидативен стрес при различни състояния, свързани с тъканна исхемия. Повишени стойности има при СН, остри възпалителни заболявания [25], артериална хипертония (АХ) [26], захарен диабет (ЗД) тип 2, затлъстяване и метаболитен синдром. Серумната пикочна киселина корелира с прогнозата и с изхода от терапията при пулмонална артериална хипертония (ПАХ). Не е изяснено дали има причинно-следствена връзка с белодробното съдово засягане или е само маркер за заболяване в резултат на повишен оксидативен стрес при ПХ [27, 28].

Red blood cell distribution width (RDW) – ширината на еритроцитното разпределение. (референтна стойност: 11,60-13,70%) е широко разпространен и достъпен биомаркер, който е независим предиктор за лоша прогноза при левостранна остра и хронична СН, исхемична болест на сърцето (ИБС) и остър миокарден инфаркт (ОМИ). При пациенти с ПАХ е по-точен маркер за смъртен изход от NT-proBNP и пикочната киселина [30]. Тези биомаркери са достъпни в клиничната практика и могат да се използват за проследяване при пациенти с ПАХ и с останалите форми на ПХ.

Биомаркери от ендотелен произход

Известен феномен при ПАХ е ендотелната дисфункция. Дисбалансът на ендотелните вазоактивни медиатори простаглицин, ендотелин-1 (ЕТ-1) и тромбоксан (ТхА2), води до вазоконстрикция и ускорен клетъчен растеж. Налице е ексцен-

трична ендотелна пролиферация и плексогенна артериопатия. ET-1 е най-мощният естествен вазоконстриктор, който се произвежда от ендотелните клетки. ПАХ е често усложнение на различни системни възпалителни състояния. Наличието на инфилтрати в областта на плексиформните съдови лезии при първична пулмонална хипертония (ППХ) в редица *in vitro* студии показва, че възпалението допринася за нарастването им. Различните цитокини имат ключова роля в регулацията на пулмоналното артериално налягане. **Нивата на ET-1** физиологично са повишени при възрастни пациенти, при лица от мъжки пол, при африкански етнос и са понижени при пациенти, лекувани със статини, бета-блокери, АСЕ инхибитори и вазодилататори [31].

Ангиопоетините (Ang) са ангиогенни фактори, основни при съдовото развитие и матурация. Ang-1 и Ang-2 се свързват с тирозинкиназния рецептор Tie-2, който се експресира върху ендотелните клетки. Данни от едно проучване показват, че плазмените нива на Ang-1, Ang-2 и на разтворимия Tie-2 са повишени при пациенти с идиопатична ПАХ, в сравнение с контроли [32].

Асиметричен диметиларгинин (ADMA)

От известно време се наблюдава повишен интерес към ADMA като маркер и потенциален медиатор за ендотелна дисфункция при белодробна съдова болест [33]. Като мощен компетитивен инхибитор на азотноокисната синтетаза (NOS), ADMA е продукт на катаболизма на протеините, съдържащи метилирани аргининови остатъци. ADMA се

отделя от бъбреците (натрупва се при бъбречна недостатъчност) или се метаболизира от ензима dimethylarginine dimethylaminohydrolase, чиято активност се инхибира от хомоцистеина [34].

Като биомаркер ADMA се открива при различни видове ПХ. При първична ПХ плазмените му нива са сигнификантно завишени в сравнение със здрави контроли [35]. Плазмените нива на ADMA имат правопрпорционална корелация с налягането в дясната сърдечна половина и обратна корелация със смесената венозна кислородна сатурация, ударния обем, сърдечния индекс и преживяемостта. В резултат от множество регресионни анализи ADMA е независим предиктор за смъртност и сигнификантно влошена преживяемост. При пациенти с вродени сърдечни заболявания и ПХ плазмените нива на ADMA са по-високи, в сравнение със здрави контроли и при вродени сърдечни заболявания без ПХ [36]. В проучване при 135 пациенти с хронична тромбоемболична ПХ, плазмените стойности на ADMA са измервани по време на дясна сърдечна катетеризация [37] и след белодробна ендартеректомия. ADMA е сигнификантно повишен при болните, в сравнение със здрави контроли и корелира с броя на хемодинамичните параметри, като след белодробна ендартеректомия стойностите на ADMA се доближават до тези на здравите [38]. Използвайки статистически анализи ADMA е предиктор за смърт с чувствителност около 81.1% и специфичност 79.3% при гранична стойност 0.64 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$. Тази стойност може да служи за сурогатен маркер за артериопатия на малките съдове при хронична тромбоемболична ПХ.

Таблица 2. Биомаркери, корелиращи с клиничния ход и прогноза при различни групи ПХ (модификация по [62])

Биомаркер	Група по СЗО	Пациенти (n)	Клиничен изход	Корелация
eNO	I-IV	41	PAP, CI, RVSP (след 1 год.)	Да
NO	I	14	PAP, PVR	Да
ADMA	I	57	MVO ₂ , RAP, CI, смъртност	Да
ADMA	IV	135	Svo ₂ , RAP, CI	Да
Уринен cGMP	I	19	Svo ₂ , PVR	Да
ADMA	I	57	MVO ₂ , CI	Да
Плазмен cGMP	I-IV	13	PVR, CI, PCWP	Да
ANP	I, III-V	18	Mean PAP, PCWP	Не
ANP	I	9	PCWP, CI, Svo ₂ PVR, RAP	Не Да
BNP	IV	34	PVR	Да
BNP	I	394	6MWT, клинично влошаване, функционален клас по СЗО, Borg dyspnea score	Да
NT-proBNP	I (свързана със склеродемия PAH)	68	Mean PAP, PVR, 6MWT, смъртност	Да
NT-pro BNP	I, III-V	118	Mean PAP, PVR RAP, CI, CO, смъртност	Да

Използвани съкращенията: 6MWD – 6-minute-walk test; ADMA – asymmetric dimethyl arginine; ANP – atrial natriuretic peptide; BNP – brain natriuretic peptide; CI – cardiac index; CO – cardiac output; cGMP – cyclic guanosine monophosphate; eNO – exhaled nitric oxide; NT-proBNP – N-terminal fragment of pro-BNP; NYHA – New York Heart Association; PA – pulmonary arterial; PAH – pulmonary arterial hypertension; PAP – pulmonary artery pressure; PCWP – pulmonary capillary wedge pressure; PVR – pulmonary vascular resistance; RAP – right atrial pressure; RVSP – right ventricular systolic pressure (estimated by echocardiography); Svo₂ – mixed venous hemoglobin oxygen saturation; WHO – World Health Organization.

Цикличен гуанозинмонофосфат (сGMP)

Пулмоналната хипертония (ПХ) е хемодинамично и патофизиологично състояние, което се дефинира като средно налягане в белодробната артерия (РАР) ≥ 20 mm Hg в покой според Шестия световен симпозиум по пулмонална хипертония през 2018 г., ≥ 25 mm Hg в покой съгласно препоръките на Европейското дружество по кардиология/Европейското респираторно дружество от 2015 г. и ≥ 30 mm Hg при физическо усилие, оценено с дясна сърдечна катетеризация. ПХ може също да се оцени с доплер-ЕхоКГ, въпреки че понякога при този метод се наблюдават фалшивоположителни и фалшивоотрицателни резултати [3].

Биомаркерите са характеристики, които обективно се измерват и оценяват за индикатори на нормален биологичен, патологичен процес или като отговор на терапевтична интервенция. Те могат да са лабораторни стойности; резултати от клинични наблюдения; да бъдат използвани за оценка на високорисковите пациенти, подлежащи на по-инвазивни процедури; чрез тях може да се извлече прогностична информация и да се създават специфични терапии. Биомаркерите могат да са полезни при пациенти без изявено заболяване (скриниращи), при лица с подозирано заболяване (диагностични) и при болни с напреднало заболяване (прогностични). Най-използваният клиничен биомаркер при ПХ е субмаксималният тест с натоварване, извършен за 6 min [4].

През последните години се отдава значение на серологичните биомаркери за ПХ, някои от които отразяват и наличието на деснокамерна (ДК) сърдечна недостатъчност.

Основни серологични маркери за ДК дисфункция са **brain natriuretic peptide (BNP) u N-terminal-pro-BNP (NT-proBNP)** при ПХ, остър белодробен тромбоемболизъм (БТЕ) [5, 6, 7], хронична тромбоемболична ПХ [8] и при ПХ, асоциирана с различни състояния. BNP е пептид, който се секретира основно от камерите в отговор на различни стимули като механично разтягане или хипоксия, и е широко използван неинвазивен маркер и прогностичен индикатор за ЛК и ДК дисфункция [9, 10, 11, 12, 13].

Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) е друг показател за миокардно клетъчно увреждане, който е ранен, високо чувствителен и специфичен индикатор за смъртност при критични състояния (остър БТЕ) [14, 15, 16].

Сърдечните тропонини се освобождават от миокарда по време на исхемия. Тропонин Т (TnT) е широко използван маркер за остра миокардна исхемия и инфаркт. При повишаване на ДК интрамурално налягане при пациенти с ПХ и ДК исхемия е белег за ДК недостатъчност. Високочувствителният TnT (hsTnT) е предиктор за смърт, както H-FABP

или NT-proBNP. HsTnT е по-точен предиктор за влошаване на функционалния клас по NYHA в сравнение с NT-proBNP или H-FABP [17, 18, 19].

Хипонатриемията е свързана с лоша прогноза при пациенти с декомпенсирана сърдечна недостатъчност (СН). Forfia и сътр. установяват при 40 пациенти с ПХ и хипонатриемия ($Na \leq 136$ mEq/L) влошаване на хемодинамиката и на функционалния клас на СН [20].

При застойната СН бъбречната дисфункция е маркер за повишена сърдечно-съдова смъртност. Намалването на креатининовия клирънс (Cl Cr) е показател за десностранна СН. **Влошената бъбречна функция**, оценена чрез Cl Cr и GFR, е независим фактор за смъртност при пациенти с ПХ [21, 22, 23].

Чернодробната дисфункция отразява органичния застой и хипоперфузия при пациенти със СН. Резултатите от чернодробните функционални тестове корелират с прогнозата при пациенти с десностранна СН.

Хипербилирубинемията заедно с функционалния клас на СН по NYHA са предиктори за смъртност при ПХ [24, 25].

Пикочната киселина като продукт на пуриновия метаболизъм отразява наличието на оксидативен стрес при различни състояния, свързани с тъканна исхемия. Повишени стойности има при СН, остри възпалителни заболявания [25], артериална хипертония (АХ) [26], захарен диабет (ЗД) тип 2, затлъстяване и метаболитен синдром. Серумната пикочна киселина корелира с прогнозата и с изхода от терапията при пулмонална артериална хипертония (ПАХ). Не е изяснено дали има причинно-следствена връзка с белодробното съдово засягане или е само маркер за заболяване в резултат на повишен оксидативен стрес при ПХ [27, 28].

Red blood cell distribution width (RDW) – ширината на еритроцитното разпределение. (референтна стойност: 11,60-13,70%) е широко разпространен и достъпен биомаркер, който е независим предиктор за лоша прогноза при левостранна остра и хронична СН, исхемична болест на сърцето (ИБС) и остър миокарден инфаркт (ОМИ). При пациенти с ПАХ е по-точен маркер за смъртен изход от NT-proBNP и пикочната киселина [30]. Тези биомаркери са достъпни в клиничната практика и могат да се използват за проследяване при пациенти с ПАХ и с останалите форми на ПХ.

Биомаркери от ендотелен произход

Известен феномен при ПАХ е ендотелната дисфункция. Дисбалансът на ендотелните вазоактивни медиатори простаглицин, ендотелин-1 (ЕТ-1) и тромбоксан (ТхА2), води до вазоконстрикция и ус-

корен клетъчен растеж. Налице е ексцентрична ендотелна пролиферация и плексогенна артериопатия. ET-1 е най-мощният естествен вазоконстриктор, който се произвежда от ендотелните клетки. ПАХ е често усложнение на различни системни възпалителни състояния. Наличието на инфилтрати в областта на плексиформените съдови лезии при първична пулмонална хипертония (ППХ) в редица *in vitro* студии показва, че възпалението допринася за нарастването им. Различните цитокини имат ключова роля в регулацията на пулмоналното артериално налягане. **Нивата на ET-1** физиологично са повишени при възрастни пациенти, при лица от мъжки пол, при африкански етнос и са понижени при пациенти, лекувани със статини, бета-блокери, ACE инхибитори и вазодилататори [31].

Ангиопетините (Ang) са ангиогенни фактори, основни при съдовото развитие и матурация. Ang-1 и Ang-2 се свързват с тирозинкиназния рецептор Tie-2, който се експресира върху ендотелните клетки. Данни от едно проучване показват, че плазмените нива на Ang-1, Ang-2 и на разтворимия Tie-2 са повишени при пациенти с идиопатична ПАХ, в сравнение с контроли [32].

Асиметричен диметиларгинин (ADMA)

От известно време се наблюдава повишен интерес към ADMA като маркер и потенциален медиатор за ендотелна дисфункция при белодробна съдова болест [33]. Като мощен конкуритивен инхибитор на азотноокисната синтетаза (NOS), ADMA е продукт на катаболизма на протеините, съдържащи метилирани аргининови остатъци. ADMA се отделя от бъбреците (натрупва се при бъбречна недостатъчност) или се метаболизира от ензима dimethylarginine dimethylaminohydrolase, чиято активност се инхибира от хомоцистеина [34].

Като биомаркер ADMA се открива при различни видове ПХ. При първична ПХ плазмените му нива са сигнификантно завишени в сравнение със здрави контроли [35]. Плазмените нива на ADMA имат правопрпорционална корелация с налягането в дясната сърдечна половина и обратна корелация със смесената венозна кислородна сатурация, ударния обем, сърдечния индекс и преживяемостта. В резултат от множество регресионни анализи ADMA е независим предиктор за смъртност и сигнификантно влошена преживяемост. При пациенти с вродени сърдечни заболявания и ПХ плазмените нива на ADMA са по-високи, в сравнение със здрави контроли и при вродени сърдечни заболявания без ПХ [36]. В проучване при 135 пациенти с хронична тромбоемболична ПХ, плазмените стойности на ADMA са измервани по време на дясна сърдечна катетеризация [37] и след белодробна ендартеректомия. ADMA е сигнификантно повишен при болните, в

сравнение със здрави контроли и корелира с броя на хемодинамичните параметри, като след белодробна ендартеректомия стойностите на ADMA се доближават до тези на здравите [38]. Използвайки статистически анализи ADMA е предиктор за смърт с чувствителност около 81.1% и специфичност 79.3% при гранична стойност $0.64 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$. Тази стойност може да служи за сурогатен маркер за артериопатия на малките съдове при хронична тромбоемболична ПХ.

Цикличен гуанозинмонофосфат (сGMP)

сGMP е вътреклетъчен вторичен трансмитер на NO, брадикинин и на натриуретичен пептид [39]. Той е продукт на ензима гуанилатциклаза и е индиректен маркер за натриуретичния пептид или продукцията на NO [40]. Уринните нива на сGMP са значително по-високи при тежка ПХ в сравнение с пациенти с респираторни заболявания без ПХ или здрави контроли. Концентрациите са много по-високи при тежки хемодинамични нарушения, имат обратна корелация със сърдечния индекс и смесената венозна кислородна сатурация и могат да са индикатор за тежестта на заболяването [41]. Плазмените нива на сGMP са по-високи при пациенти с ПХ и намаляват след инхалация с iloprost [42]. При 20 пациенти с ПХ с различна етиология е регистрирана зависимост между базисните стойности на сGMP и белодробното съдово съпротивление ($r = 0.62$, $p < 0.0001$) [43]. При тези пациенти се отбелязва повишение на нивата на сGMP в отговор на инхалацията на NO [44].

Серотонин

Серотонинът е белодробен вазоконстриктор и стимулатор на митогенната активност на съдовата гладка мускулатура [45, 46]. Той се освобождава от белодробните невроендокринни клетки и невроепителните телца. Повишени нива се срещат при почти всички форми на ПХ [47]. Kéreveur A и сътр. [46] откриват повишени серотонинови нива при пациенти с ПАХ, в сравнение с контроли и правопрпорционална корелация с белодробната съдова резистентност. Ролята на този маркер като предиктор за тежестта на ПАХ се проучва и въпреки терапевтичната полза, лечението с мощния антиагрегант епопростенол не води до намаляване нивата на плазмения серотонин.

High density lipoprotein cholesterol (HDL-C) е маркер за системна съдова функция. HDL-C има противовъзпалителни и антиоксидантни свойства [48] Пациентите с ПАХ са с повишен риск от инсулинова резистентност и това е свързано с понижени нива на HDL-C [49]. Пациентите с ПАХ имат по-ниски нива на HDL-C в сравнение с възрастни, пациенти с ИБС, АХ и ЗД. HDL-C е независим предиктор за сърдечно-съдова смъртност [50]. Друг маркер за ендотелна дисфункция с прогностична стойност при ПХ, изследван в малки кохортни проучвания, е **D-dimer** [51, 52].

Възпалителни маркери

Възпалителният процес включва цитокини, хемокини и растежни фактори, които имат важна роля в съдовото ремоделиране при пациенти с различни форми на ПХ. Интерлевкините, които се произвеждат в отговор на възпалителни стимули, водят чрез освобождаване на цитокини до ендотелна дисфункция [53].

Матриксният целуларен протеин остеоопонтин (OPN) е цитокин, свързан с натрупването и задържане на макрофаги и Т-клетки на мястото на възпалението. OPN стимулира пролиферацията на гладкомускулни клетки и участва в индуцираното от хипоксия белодробно съдово съпротивление [54, 55].

Друга група маркери на клетъчното ремоделиране са тези, включени във формирането и деградацията на колаген и процесите на фиброза. В тази група влизат матриксните **металопротеинази (MMPs) и тъканните инхибитори на матриксните металопротеинази (TIMPs)** [56].

CRP е широко използван маркер за възпаление и предиктор на сърдечно-съдови усложнения, като при пациенти с ПХ нивата му са повишени [57, 58].

Еритропоетинът (Еро) е гликопротеин с молекулно тегло 30,4 килодалтона, 39% от масата на който са карбохидратни структури. Той е първичен регулатор на еритроцитната продукция и е необходим за преживемостта и пролиферацията на предшествениците на еритроцитите в костния мозък, т.нар. **еритроидни прогениторни клетки (ЕПК)**. Нормалният процес на образуване на еритроцитите зависи от базалните нива на Еро, които са еквивалентни на 0,8-4,0 rM/L (5-25 U/L) Еро в плазмата. Произвежда се в отговор на хипоксия от фибробластоподобните корови интерстициални клетки на бъбрека при възрастни и от феталния черен дроб. Установено е, че Еро има множество паракринни (автокринни) функции, които координират локалния отговор на увреда, като поддържат съдовата авторегулация и се явяват антагонисти на първичната (апоптоза) и вторичната (предизвикана от възпаление) клетъчна смърт. Прогресията на ПХ при пациентите задълбочава хипоксията, която е стимул за продукция на Еро [59, 60, 61]. Предстои да се проучи Еро като маркер за тежестта и прогресията на заболяването, като в малки групи пациенти с ПАХ е налице увеличаване на нивата му, свързано с влошаване на функционалния клас по СЗО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За да стане един биомаркер използван в клиничната практика, неговата ефикасност трябва да се докаже в големи проспективни студии. Това е направено за биомаркери при остри коронарни синдроми [17], в които са включени голям брой пациен-

ти. По отношение на биомаркерите за ПХ липсват подобни данни, в повечето проучвания пациентите са < 50. В някои студии има cut-off стойности, но заключенията трябва да се направят внимателно, като се има предвид малкият брой пациенти, от които те са изведени.

Много от биомаркерите са част от диагностиката при други придружаващи състояния, в това число бъбречна недостатъчност или заболявания на лявата сърдечна половина, а проучванията изключват такива пациенти. Това може да окаже влияние върху приложението на тези резултати при пациенти от реалната популация. Времевите характеристики на биомаркерите също трябва да се отчитат, когато се оценява тяхната полза за съответното заболяване. Много от тях, напр. BNP/NT-proBNP и hsTnT, трябва да се считат като късни маркери за заболяването, тъй като те обозначават стрес на камерната стена и съответно исхемия и нормалните им нива не изключват ранни стадии на заболяването.

В последно време има нарастващ интерес към употребата на биомаркери като средство за скрининг и диагностика, за стадиране на ПХ и прогноза, за мониториране на хода на заболяването и отговора към терапията. Идеалният биомаркер трябва да е бърз, евтин и лесен за отчитане, трябва да бъде лесно приложим за различните групи на ПХ, без да се влияе от придружаващите заболявания, възрастта и пола. Трябва да бъде високоспецифичен и чувствителен и промяната в стойностите му да е предиктор за промяна в клиничното състояние на пациентите. Никой от гореспоменатите биомаркери не отговаря на определението за идеален, но са налице голям брой подкрепящи доказателства за тяхната употреба в клиничната практика. Някои от тях особено BNP/NT-proBNP и може би troponin T предстои да станат част от стандартите за проследяване на пациенти с ПХ.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Rubin LJ, Galie N. Pulmonary arterial hypertension: a look to the future. J Am Coll Cardiol 2004;43: Suppl. 12 89S-90S.
2. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. Eur Respir J; 2008 Aug; 32(2):503-12.
3. ESC-ERS Guidelines on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. Eur Heart J 2016; 37(67-119).
4. Biomarkers Definitions Working Group Clin Pharmacol Ther 2001;69:89-95.
5. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. Circulation 2003;107:2545-7.
6. Kucher N, Printzen G, Doerenhoefer T et al. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. Circulation 2003;107:1576-8.

7. Kumpers P, Nickel N, Lukasz A et al. Circulating angiotensins in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010; 31:2291-300.
8. Nagaya N, Sasaki N, Ando M et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123:338-43.
9. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardio* 1998; 31:202-8.
10. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-167.
11. Bozkanat E, Tozkoparan E, Baysan o et al. The significance of elevated brain natriuretic peptide levels in chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res* 2005;33:537-44.
12. Itoh T, Nagaya N, Murakami S et al. C-type natriuretic peptide ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1204-11.
13. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105:595-601.
14. Kaczynska A, Pelsers MM, Bochowicz A et al. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta* 2006; 371: 117-23.
15. Lankeit M, Dellas C, Panzenbock A et al. Heart-type fatty acid-binding protein for risk assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008;31:1024-9.
16. Puls M, Dellas C, Lankeit M et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007;28: 224-9.
17. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-1349.
18. Becatini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis
19. Zelniker T, Uhlmann L, Spaich J et al Novel biomarkers for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Res* 2015; 1: 0008-2015 | DOI: 10.1183/23120541.00008-2015.
20. Forfia PR, Mathai SC, Fisher MR et al. Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1364-9.
21. Shah SJ, Thenappan T, Rich S et al. Association of serum creatinine with abnormal hemodynamics and mortality in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008; 117: 2475-83.
22. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System. *Circulation* 2007; 116:85-97.
23. Decker I, Ghosh S, Comhair SA et al. High levels of zinc-protoporphyrin identify iron metabolic abnormalities in pulmonary arterial hypertension. *Clin Transl Sci* 2011;4:253-8.
24. Takeda Y, Takeda Y, Tomimoto S et al. Bilirubin as a prognostic marker in patients with pulmonary arterial hypertension; *BMC Pulmonary Medicine* 2010, 10:22.
25. Woolliscroft JO, Colfer H, Fox IH. Hyperuricemia in acute illness; a poor prognostic sign. *Am J Med* 1982;72:58-62.
26. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:287-92.
27. Bendayan D, Shitrit D, Ygla M et al. Hyperuricemia as a prognostic factor in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2003; 97:130-3.
28. Hoepfer MM, Hohfeld JM, Fabel H. Hyperuricemia in patients with right or left heart failure. *Eur Respir J* 1999; 13:682-5.
29. Voelker MA, Wynne KM, Badesh DB et al. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 117:19-24.
30. Petruskas LA, Saketkoo LA, Kazecki T, et al. Use of red cell distribution width in a population at high risk for pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2019;150:131-135.
31. Shah R. Endothelins in health and disease. *Eur J Intern Med* 2007; 18:272-82.
32. Kumpers P, Nickel N, Lukasz A et al. Circulating angiotensins in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010; 31:2291-300.
33. Cooke JP. A novel mechanism for pulmonary arterial hypertension? *Circulation* 2003;108:(1420-21).
34. Stuhlinger MC, Tsao PS, Her J-H. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001;104:2569-75.
35. Kielstein JT, Bode-Boger SM, Hesse G, et al. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1414-18.
36. Gorenflo M, Zheng C, Werle E. Plasma levels of asymmetrical dimethyl-L-arginine in patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37:489-92.
37. Skoro-Sajer N, Mittermayer F, Panzenboeck A, et al. Asymmetric dimethylarginine is increased in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1154-60.
38. Stuhlinger MC, Tsao PS, Her J-H. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001;104:2569-75.
39. McDonald LJ, Murad F. Nitric oxide and cyclic GMP signaling. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996;211:1-6.
40. Champion HC, Bivalacqua TJ, D'Souza FM et al. Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase to the lung of the mouse in vivo: effect on agonist-induced and flow-mediated vascular responses. *Circ Res*. 1999; 84:1422-32.
41. Bogdan M, Humbert M, Francoual J, et al. Urinary cGMP concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1998;53:1059-62.
42. Wiedemann R, Ghofrani HA, Weissmann N, et al. Atrial natriuretic peptide in severe primary and nonprimary pulmonary hypertension: response to iloprost inhalation. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1130-36.
43. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Lung cGMP release subsequent to NO inhalation in pulmonary hypertension: responders versus non responders. *Eur Respir J* 2002;19:664-71.
44. Bruke DL, Frid MG, Kunrath CL et al. Sustained hypoxia promotes the development of a pulmonary arteria-specific chronic inflammatory microenvironment. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009;297:L238-50.
45. Lee SL, Wang WW, Fanburg BL. Superoxide as an intermediate signal for serotonin-induced mitogenesis. *Free Radic Biol Med* 1998;24:855-58.
46. Kéreveur A, Callebert J, Humbert M, et al. High plasma serotonin levels in primary pulmonary hypertension. Effect of long-

term epoprostenol (prostacyclin) therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2233-39

47. Herve P, Launay JM, Scrobohaci ML, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1995;99:249-54

48. Ansell BJ, Watson KE, Weiss RE et al. hsCRP and HDL effects of statins trial (CHEST): rapid effect of statin therapy on C-reactive protein and high density lipoprotein levels. A clinical investigation. *Heart Dis* 2003; 5:2-7.

49. Zamanian RT, Hansmann G, Snook S. Et al. Insulin resistance in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33:318-24.

50. Toikka JO, Ahotupa M, Viikari JS et al. Constantly low HDL-cholesterol concentration relates to endothelial dysfunction and increased in vivo LDL-oxidation in healthy young men. *Atherosclerosis* 1999; 147:133-8.

51. Shitrit D, Bendayan D, Bar-Gil-Shitrit A et al. Significance of plasma D-dimer test in patients with primary pulmonary. *Chest* 2005; 128: 2355-62.

52. Lopes AA, Maeda NY. Circulating von Willebrand factor antigen as a predictor of short-term prognosis in pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 1276-82.

53. Humbert M, Monti G, Brenot F et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *AmJRespirCritCareMed* 1995; 151: 1628-1631.

54. Cooke JP. A novel mechanism for pulmonary arterial hypertension?. *Circulation* 2003; 108:1420-21.

55. Bellan M, Piccinino C, Tonello S et al. *Pharmaceuticals* 2021, 14, 394. <https://doi.org/10.3390/ph14050394> Role of Osteopontin as

a Potential Biomarker of Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Systemic Sclerosis and Other Connective Tissue Diseases (CTDs)

56. Schumann C, Lepper PM, Frank H et al. Circulating biomarkers of tissue remodeling in pulmonary hypertension. *Biomarkers* 2010; 15:523-32.

57. Labarrere Ca, Zaloga GP. C-reactive protein: From innocent bystander to pivotal mediator of atherosclerosis. *Am J Med* 2004; 117: 499-507.

58. Quarck R, Nawrot T, Meyns B, et al. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1211-8.

59. Silverberg DS, Wexler D, Blum M et al The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1737-44.

60. Kimio S, Yutaka K, Makoto N et al. *Circulation* 2006, 113:1442-50. Important Role of Endogenous Erythropoietin System in Recruitment of Progenitor cells in Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension in Mice (*Circulation* 2006, 113:1442-50).

61. Sadamoto Y, Igase K, Sakanaka M et al. Erythropoietin prevents plate navigation disability and cortical infarction in rats with permanent occlusion of the middle cerebral artery. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;253:26-32.

62. Swaminathan A, Dusek A, MacMahon T. Treatment-related biomarkers in pulmonary hypertension *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2015 Jun; 52(6): 663-673.