

Прогностическое значение биомаркеров сердечной кахексии при хронической сердечной недостаточности

Дробышева Е. С., Токмачев Р. Е., Будневский А. В., Кравченко А. Я.

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко». Воронеж, Россия

Несмотря на достижения современной медицины хроническая сердечная недостаточность (ХСН), по-прежнему, занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Особую когорту в структуре смертности от ХСН составляют пациенты с прогрессирующей потерей массы тела. В настоящее время оценка степени истощения ограничивается тестами, позволяющими обнаружить только уже имеющуюся атрофию, а не риск ее развития. Таким образом, одним из важнейших направлений дальнейших исследований является определение надежных биомаркеров для ранней диагностики и оценки эффективности назначенного лечения. В этой

работе рассматриваются основные биомаркеры, обладающие потенциальной прогностической ценностью и предложенные для оценки сердечной кахексии.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сердечная кахексия, биомаркеры, цитокины.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(4): 80–83
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-80-83>

Поступила 27/04-2016

Принята к публикации 17/05-2016

Predictive value of cardiac cachexia in chronic heart failure

Drobysheva E. S., Tokmachev R. E., Budnevsky A. V., Kravchenko A. Ya.
N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh, Russia

Regardless current achievements of medicine, chronic heart failure (CHF) is still the leading cause of cardiovascular morbidity and mortality. A special cohort in CHF mortality are patients with progressive body mass loss. Recently the assessment of cachexia is restricted only with the tests revealing present atrophy, but not to predict it. Therefore, of the most significant investigation directions is search for reliable biomarkers of early diagnostics and efficacy

assessment. The article focuses on the main biomarkers having potential prediction value and recommended for cardiac cachexia assessment.

Key words: heart failure, cardiac cachexia, biomarkers, cytokines.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(4): 80–83
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-80-83>

ПНП — предсердный натрийуретический пептид, СК — сердечная кахексия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, САФ С — С-концевой фрагмент агрина, GDF 15 — ростовой фактор дифференцировки 15, ANP — предсердный натрийуретический пептид, P3NP N — N-терминальный пропептид проколлагена III, GDF 8 — ростовой фактор дифференцировки 8.

В последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в ранней диагностике и лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН), однако прогноз у таких больных остается неблагоприятным. По данным официальной статистики, однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН >12%, т.е. ежегодно в России умирают >612 тыс пациентов с ХСН [1]. Пятилетняя выживаемость больных с ХСН все еще не достигает 50% [2]. Пик летальности приходится на возрастной интервал 70–79 лет — 37% [3].

Особую когорту в структуре смертности от ХСН составляют пациенты с прогрессирующей потерей массы тела. Частота распространения синдрома кахексии колеблется от 13,3% до 16%. Смертность

среди таких пациентов за 18 мес. наблюдения составляет 50% [4].

Кахексией, по определению, предложенному на конференции-консенсусе по кахексии, состоявшейся в 2008г в Вашингтоне, следует считать непреднамеренную потерю веса, превышающую 5% от массы тела и произошедшую в предшествующие 3–12 мес., в сочетании с характерными симптомами — усталость, депрессия, анемия и пр., появление которых связано с наличием у пациента какого-либо хронического заболевания [5].

Среди механизмов, приводящих к сердечной кахексии (СК) у пациентов с сердечной недостаточностью, широко обсуждаются несколько теорий, наиболее распространенными из которых являются

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (900) 300-30-13

e-mail: r-tokmachev@mail.ru

[Дробышева Е. С. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Токмачев Р. Е.* — аспирант кафедры, Будневский А. В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, Кравченко А. Я. — д.м.н., профессор кафедры].

такие как недостаточное питание, активация иммунной системы, дисбаланс в системе катаболических и анаболических процессов, активация нейрогуморальной системы, участие провоспалительных цитокинов. В последнее десятилетие возрос интерес к недавно открытым гормонам, регулирующим аппетит и обмен веществ, в частности, лептину, грелину и адипонектину.

Согласно современным представлениям о патогенезе ХСН, активация нейрогуморальных систем является ключевым звеном в прогрессировании ХСН и СК вне зависимости от причины ее возникновения. У части пациентов возникает, так называемый, воспалительный синдром, в результате которого происходит активация системы цитокинов [6], что, по данным некоторых исследований объясняется высокой активностью симпатoadреналовой системы. Развитие СК у пациентов с ХСН реализуется в рамках хронического воспалительного синдрома, и имеет неблагоприятный прогноз вне зависимости от тяжести заболевания, возраста пациента, толерантности к физической нагрузке и показателей сократимости миокарда левого желудочка [7].

В настоящее время оценка степени истощения ограничивается только количественным измерением мышечной массы с помощью визуализации и силы мышц с использованием функциональных тестов. К сожалению, эти методики являются достаточно дорогостоящими, и доступны только в специализированных медицинских учреждениях. Более того, такие тесты позволяют обнаружить только уже имеющуюся атрофию, а не риск ее развития [8, 9]. Таким образом, одним из важнейших направлений дальнейших исследований является определение надежных биомаркеров для ранней диагностики и оценки эффективности проводимого лечения, которые при этом не будут экономически затратными.

В настоящей работе рассматриваются основные биомаркеры, обладающие потенциальной прогностической ценностью и предложенные для оценки СК. В качестве таких маркеров рассматриваются следующие: грелин (Ghrelin), адипонектин (Adiponectin), С-концевой фрагмент агрина (CAF — C-terminal agrin fragment), фактор роста и дифференцировки 15 (GDF 15 — Growth differentiation factor 15), предсердный натрийуретический пептид (ПНП, ANP — Atrial natriuretic peptide), N-терминальный пропептид проколлагена III (P3NP — N-terminal propeptide of type III procollagen), N-терминальный глобулярный домен эпитопа коллагена VI (Type VI collagen N-terminal globular domain epitope), миостатин (Myostatin).

Открытый в 1999г гормон грелин имеет пептидную природу, и синтезируется преимущественно париетальными клетками желудка. Его уровень

можно определить методом радиоиммунного анализа. Грелин обладает основными характеристиками гонадолиберина, и возбуждает аппетит даже у сытых людей. Роль грелина в регуляции гомеостаза и пищевого поведения подтверждают многочисленные исследования.

В ряде экспериментальных исследований были продемонстрированы орексигенные эффекты грелина, что проявлялось уменьшением энергетических затрат и анаболизмом жировой ткани [10, 11]. На экспериментальных моделях мышей с низким уровнем рецепторов к грелину, находящихся на высококалорийной диете, наблюдалась меньшая склонность к накоплению массы тела и жировой ткани, усиление окисления жировой ткани, увеличение расхода энергии и меньшая аккумуляция потребляемой пищи [11].

Ведущую роль грелина в развитии как ожирения, так и анорексии, доказывает факт повышения его уровня в плазме крови у пациентов с расстройством пищевого поведения (анорексией) по сравнению с людьми, имеющими нормальную массу тела. У здоровых людей наибольшая концентрация гормона наблюдается непосредственно перед приемом пищи, и зависит от выраженности чувства голода.

Пациенты с ХСН и СК имеют более высокий уровень грелина плазмы крови, чем пациенты без СК и здоровые люди, что наводит на мысль об участии компенсаторных механизмов в условиях анаболического/катаболического дисбаланса, противодействующих дальнейшему дефициту энергии и защищающих организм от истощения [12]. С другой стороны, ряд исследований доказывают наличие резистентности к воздействию стимулирующего аппетит грелину у пациентов с сердечной недостаточностью, что может быть одним из факторов, способствующих развитию СК [13].

Для клинического применения разработаны и применяются генно-инженерные грелиноподобные пептиды и агонисты грелиновых рецепторов, которые в ряде исследований подтверждают клинический потенциал грелина у пациентов с ХСН и СК, что предполагает необходимость более широких клинических исследований [14].

Адипокины являются разновидностью цитокинов (небольших пептидных информационных молекул), секретируемых клетками жировой ткани — адипоцитами. Уровень адипокинов плазмы крови, лептина и адипонектина, может иметь определенное значение в оценке процессов потери мышечной, костной и жировой тканей [13, 15].

Многочисленные исследования доказывают непосредственную связь заболеваний сердечно-сосудистой системы и уровнем гормона пептидной природы лептином. В первую очередь это обусловлено влиянием лептина на эластичность стенок

артерий и его прямое участие в процессах атерогенеза. В результате взаимодействия с рецепторами, расположенными на мембранах тромбоцитов, ответственных за инициацию свертывания крови, повышенные концентрации лептина приводят к тромбообразованию [16].

Исследования подтвердили наличие прямой корреляционной зависимости между уровнем лептина в сыворотке крови и степенью тяжести ХСН, включая СК, т.к. концентрация лептина в плазме у пациентов с СК выше, чем у здоровых людей [14].

Кахексия при ХСН характеризуется повышением концентрации адипонектина, что позволяет предположить его важную роль в патогенезе данного состояния [17, 18]. Прослеживается четкая взаимосвязь концентрации адипокинов в крови с функциональным классом (ФК) ХСН (NYHA). При ухудшении состояния больных до III-IV ФК уровни адипонектина и лептина в крови возрастают в 2,4 раза. У пациентов с СК концентрация адипонектина в среднем в 3 раза выше, а концентрация лептина в 1,5 раза выше, чем у пациентов с ХСН I-II ФК.

CAF является биомаркером атрофии мышц. CAF производится с помощью фермента нейротрипсина, и играет ключевую роль в формировании и поддержании нервно-мышечных синапсов [19]. Он был предложен в качестве нового диагностического маркера атрофии мышц у пациентов с ХСН, что может быть полезно для идентификации пациентов с СК, предполагая необходимость более глубокого обследования этих пациентов [20].

GDF 15 — белок из суперсемейства трансформирующего ростового фактора-бета, являющийся одним из факторов, ответственных за регуляцию процессов воспаления и апоптоза в тканях при повреждении и других патологиях. Некоторые исследования показали, что GDF 15, который также был предложен в качестве нового биомаркера СН, играет важную роль в патогенезе атрофии мышц и кахексии. Последние данные свидетельствуют о том, что GDF 15 индуцирует потерю веса, мышечной и жировой ткани, а также снижает активность у мышей, и является перспективной мишенью для терапевтических вмешательств при кахексии и атрофии мышц [19, 21].

ПНП — это пептидный гормон, обладающий мощным вазодилатирующим эффектом. ПНП продуцируется миоцитами предсердий в качестве ответной реакции на повышение артериального давления: его действие заключается в уменьшении объема воды и, соответственно, концентрации натрия в сосудистом русле. Таким образом, ПНП играет роль в предупреждении развития гипертрофии миокарда. ПНП обладает некоторым влиянием на метаболические процессы в жировой ткани путем активации липолиза. Избыток пептида постепенно раз-

рушается нейтральной эндопептидазой; ведутся исследования по разработке ингибиторов этого фермента, которые могут значительно облегчить течение ХСН. Не так давно этот биомаркер был предложен и в качестве биомаркера СК [22].

РЗNP является мерой оценки состояния скелетной мускулатуры [23] и кандидатом на роль биомаркера анаболизма в мышечной ткани. Он выделяется в кровь в процессе синтеза коллагена в мягких тканях, и его уровень связан с последующими изменениями в мускулатуре пожилых пациентов [8, 24].

N-терминальный глобулярный домен эпитопа коллагена VI типа, который является фрагментом продукта деградации коллагена VI типа, используется как новый биомаркер изменений мышечной массы у молодых людей [25, 26].

Миостатин, известный как фактор роста и дифференцировки 8 (GDF-8), — это пептид, непосредственно влияющий на мышечную ткань, подавляя ее рост и дифференцировку. Образуясь в мышцах, миостатин затем попадает в кровоток и связывается с рецепторами ACVR2B (activin type II receptor), таким образом, реализуя свое действие на мышечную ткань. Известно, что миостатин человека кодируется геном MSTN. Результаты экспериментов на животных свидетельствуют о том, что блокировка миостатина вызывает заметный прирост только мышечной массы. Жировая ткань при этом практически отсутствует.

Повышение уровня миостатина связано с различными формами атрофии мышц, в т.ч. и при тяжелой кахексии [19]. Хотя, кажется, что он является идеальным кандидатом на роль биомаркера атрофии [27], т.к. непосредственно сигнализирует о процессах катаболизма в мышечной ткани [28], данные недавнего исследования больных с СК не смогли подтвердить роль циркулирующего миостатина в качестве биомаркера атрофии мышц [8].

Сывороточный креатинин при постоянных условиях был предложен в качестве надежного биомаркера мышечной массы; при необходимости производится коррективка его значения в зависимости от функции почек и количества употребляемого в пищу мяса [8]. Если креатинин повышен как в крови, так и в моче, это может свидетельствовать об обильной мясной диете; если же только в крови — о почечной недостаточности. Концентрация креатинина увеличивается при потере жидкости, поражении мышц, тяжелой физической нагрузке. Недавние междисциплинарные исследования показали возможность определения массы скелетной мускулатуры с помощью перорального приема D3-креатина и последующего измерения степени обогащения мочи креатином с помощью метода изотопной масс-спектрометрии [29].

Заключение

Несмотря на то, что был предложен целый ряд плазменных биомаркеров СК, существует необходимость в дальнейших исследованиях. Идеальный биомаркер СК должен быть надежным, чувствительным, специфичным, обладать низкой стоимостью и способностью дифференцировать между кахексией и саркопенией (потерей мышечной массы из-за старения) у больных с ХСН из-за раз-

личных подходов к лечению и дальнейшего прогноза. Сложность биохимических процессов в патофизиологии ХСН и СК предполагает, что один биомаркер не может отражать все особенности заболевания. Приняв во внимание это ограничение, будущие исследования должны быть направлены на разработку и использование оптимальной комбинации из нескольких биомаркеров, которая лучше отражает все особенности синдрома [21].

Литература

1. Diagnostics and treatment of chronic heart failure. In: National clinical guidelines 4th ed. Ed. by RG Oganov. Moscow: Silicea-Polygraf, 2011: 203-96. Russian (Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В кн: Национальные клинические рекомендации. 4-е издание. Под ред. Р.Г. Оганова. М.: Силицея-Полиграф, 2011: 203-96).
2. Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, et al. True prevalence of CHF in the European part of the Russian Federation (the EPOCH study, hospital stage). Heart failure 2011; 12(2): 63-8. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап). Сердечная недостаточность 2011; 12(2): 63-8).
3. Lotfullina ASH, Kamalov GM, Galyavich AS. Analysis of mortality in patients with chronic heart failure. Cardiovascular therapy and prevention 2005; 4(4): 193. Russian (Лотфуллина А.Ш., Камалов Г.М., Галаявич А.С. Анализ смертности больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4(4): 193).
4. Arutyunov GP. Cachexia in patients with chronic heart failure. What is the scale of the problem? What do we know and what do we do? Heart failure 2001; 2(3): 32. Russian (Арутюнов Г.П. Кахексия у больных с хронической сердечной недостаточностью. Каков масштаб проблемы? Что мы знаем и что нам делать? Сердечная недостаточность 2001; 2(3): 32).
5. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, et al. Cachexia: A new definition. Clin Nutr 2008; 7: 793-9.
6. Egorova EN, Kuzmina M, Mazur VV, et al. Dynamics of cytokine- and endotoxemia in the treatment of chronic heart failure. Cardiovascular Therapy and Prevention 2009; 8(6): 126. Russian (Егорова Е.Н., Кузьмина М., Мазур В.В. и др. Динамика цитокин- и эндотоксинемии при лечении хронической сердечной недостаточности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(6): 126).
7. Anker SD, Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia. Int J Cardiol 2002; 85: 51-66.
8. Palus S, von Haehling S, Springer J. Muscle wasting: An overview of recent developments in basic research. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2014; 5: 193-8.
9. Heymsfield SB, Adamek M, Gonzalez MC, et al. Assessing skeletal muscle mass: Historical overview and state of the art. J. Cachexia Sarcopenia Muscle 2014; 5: 9-18.
10. Apostolakis S, Vogiatzi K, Krambovitis E, et al. IL-1 cytokines in cardiovascular disease: diagnostic, prognostic and therapeutic implications. Cardiovascular & hematological agents in medicinal chemistry 2008; 6(2): 150-8.
11. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin. Physiological reviews 2008; 88(4): 1379-406.
12. Wu JT, Kral JG. Ghrelin: Integrative neuroendocrine peptide in health and disease. Ann. Surg. 2004; 239: 464-74.
13. Attanasio P, Anker SD, Doehner W, et al. Hormonal consequences and prognosis of chronic heart failure. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2011; 18: 224-30.
14. Strasser F. Clinical application of ghrelin. Curr Pharm Des 2012; 18: 4800-12.
15. Szabó T, Scherbakov N, Sandek A, et al. Plasma adiponectin in heart failure with and without cachexia: Catabolic signal linking catabolism, symptomatic status, and prognosis. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014; 24: 50-6.
16. Skibchik VA, Skibchik JaV. The problem of leptinemia in cardiovascular diseases. Ukrain's'kij medichnij chasopis 2007; 11/12: 45-51. Russian (Скибчик В.А., Скибчик Я.В. Проблема лептинемии при сердечно-сосудистых заболеваниях. Украинский медицинский часопис 2007; 11/12: 45-51).
17. McEntegart MB, Awede B, Petrie MC, et al. Increase in serum adiponectin concentration in patients with heart failure and cachexia: Relationship with leptin, other cytokines, and B-type natriuretic peptide. Eur Heart J 2007; 28: 829-35.
18. Loncar G, Bozic B, von Haehling S, et al. Association of adiponectin with peripheral muscle status in elderly patients with heart failure. Eur J Intern Med 2013; 24: 818-23.
19. Ebner N, Steinbeck L, Doehner W, et al. Highlights from the 7th cachexia conference: Muscle wasting pathophysiological detection and novel treatment strategies. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2014; 5: 27-34. Int. J. Mol. Sci. 2014; 15: 23896
20. Steinbeck L, Ebner N, Valentova M, et al. C-terminal agrin fragment as a novel diagnostic marker for muscle wasting in patients with chronic heart failure: Results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2014; 5: 1-32.
21. Lerner L, Guillory B, Chen J, et al. Growth differentiating factor-15 (GDF-15) induces anorexia and cachexia in mice: A novel pathway for cachexia. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2013; 4: 295-343.
22. Martins T, Vitorino R, Amado F, et al. Biomarkers for cardiac cachexia: Reality or utopia. Clin Chim Acta 2014; 436: 323-8.
23. Fragala MS, Jajtner AR, Beyer KS, et al. Biomarkers of muscle quality: N-terminal propeptide of type III procollagen and C-terminal agrin fragment responses to resistance exercise training in older adults. J. Cachexia Sarcopenia Muscle 2014; 5: 139-48.
24. Bhasin S, He EJ, Kawakubo M, et al. N-terminal propeptide of type III procollagen as a biomarker of anabolic response to recombinant human GH and testosterone. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 4224-33.
25. Nedergaard A, Sun S, Karsdal MA, et al. Type VI collagen turnover-related peptides: novel serological biomarkers of muscle mass and anabolic response to loading in young men. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2013; 4: 267-75.
26. Nedergaard A, Karsdal MA, Sun S, et al. Serological muscle loss biomarkers: An overview of current concepts and future possibilities. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2013; 4: 1-17.
27. Scott IC, Tomlinson W, Walding A, et al. Large-scale isolation of human skeletal muscle satellite cells from post-mortem tissue and development of quantitative assays to evaluate modulators of myogenesis. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2013; 4: 157-69.
28. Loncar G, Fulster S, von Haehling S, et al. Metabolism and the heart: An overview of muscle, fat, and bone metabolism in heart failure. Int J Cardiol 2013; 162: 77-85.
29. Stimpson SA, Leonard MS, Clifton LG, et al. Longitudinal changes in total body creatine pool size and skeletal muscle mass using the D-creatine dilution method. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2013; 4: 217-23.