

STRESZCZENIE

Pomimo rozwoju medycyny choroby serca są obecnie największym problemem zdrowotnym na świecie z gwałtownym wzrostem liczby zgonów. Najgroźniejsze i najczęstsze z nich to zawał serca i niewydolność serca, które mogą prowadzić do ostrych zespołów wieńcowych. Badania nad ich biochemicznymi markerami napędzane są potrzebą wcześniejszej diagnozy. Założenia obejmują zdolność markerów do wczesnego wykrywania choroby, ich wysoką specyficzność dla mięśnia sercowego oraz wiarygodność wyników testów. Troponiny sercowe i peptydy natriuretyczne, które są rutynowo stosowane jako narzędzia diagnostyczne, mają kluczowe znaczenie w diagnozowaniu zawałów i niewydolności serca. Białka ST-2 i h-FABP są obiecującymi narzędziami diagnostycznymi, ale żaden z dotychczas odkrytych markerów nie jest idealny. Galektyna 3, kopeptyna czy albumina modyfikowana niedokrwieniem (IMA) są obiecującymi markerami wciąż wymagającymi dalszych badań klinicznych. Literatura naukowa dotycząca biomarkerów dysfunkcji serca podkreśla obawy specjalistów a wyniki badań wymagają dalszej krytycznej analizy z wykorzystaniem analizy wielomarkerowej oraz sztucznej inteligencji w analizie danych laboratoryjnych.

WPROWADZENIE

Choroby układu krążenia (ChUK) są główną przyczyną zgonów na całym świecie, odpowiadając za 45% całkowitej śmiertelności społeczeństwa [1]. Czynniki ryzyka choroby wieńcowej obejmują podeszły wiek, nieprawidłowy poziom cholesterolu w poszczególnych frakcjach lipoprotein, palenie tytoniu, cukrzycę, wysokie ciśnienie krwi, nadwagę i otyłość a także wskaźniki stanu zapalnego i czynniki prozakrzepowe [2]. Naukowcy poszukują nowszych metod diagnostycznych, a markery biochemiczne zyskują na znaczeniu [1]. Biomarker powinien charakteryzować się wysoką czułością i swoistością, wykrywając dysfunkcję mięśnia sercowego wcześniej i konkretnie w krwiobiegu [3,4]. Dodatkowo powinien być uwalniany szybko w ilości proporcjonalnej do uszkodzenia i pozostawać obecny w surowicy tak długo, aby możliwe było jego ilościowe oznaczenie [4]. Obecność biomarkerów pozwala na wczesne wykrycie wielu chorób układu krążenia, a w szczególności niewydolności serca (HF, ang. *heart failure*), ostrego zespołu wieńcowego (OZW), zawału mięśnia sercowego (AMI, ang. *acute myocardial infarction*), niedokrwienia serca, wstrząsu kardiogenego, migotania przedsionków, kardiomiopatii, choroby zastawek serca i wielu innych [5]. W rutynowej praktyce klinicznej stosowanymi na szeroką skalę biomarkerami są peptydy natriuretyczne oraz troponiny sercowe. Coraz większą uwagę skupiają jednak nowe markery biochemiczne, które mogą odgrywać znaczącą rolę w różnicowaniu i przewidywaniu przyszłych zdarzeń sercowych i okazać się bardziej skuteczne niż dotychczas stosowane narzędzia diagnostyczne [1].

NAJPOPULARNIEJSZE I NAJSKUTECZNIEJSZE BIOMARKERY

TROPONINY SERCOWE

Troponiny sercowe (cTn) to standardowe markery diagnostyczne AMI i stratyfikacji ryzyka pacjentów z OZW [6,7], szczególnie u chorych, u których nie obserwuje się zmian w zapisie EKG (elektrokardiogram) lub zawałowi nie towarzyszy ból wieńcowy, bądź też pojawia się ból niespecyficzny [3]. Pierwsze testy troponin sercowych zostały wykonane w latach 80-tych XX wieku a zawał mięśnia sercowego został zdefiniowany jako stan, w którym dochodzi do przekroczenia poziomu cTn w surowicy krwi powyżej 99 percentyla [6] z towarzyszącym bólem w klatce piersiowej lub zmianami w EKG [8]. Stwierdzono, iż zawartość cTn w osoczu jest zwiększona nie tylko w przypadku zawału, ale także przy zapaleniu mięśnia sercowego, ostrej lub przewlekłej niewydolności serca, kardiomiopatii „takotsubo”, migotaniu przedsionków czy rozszczepieniu aorty [1].

dr n. med. Ewa

Moric-Janiszewska ✉

Katedra i Zakład Biochemii, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

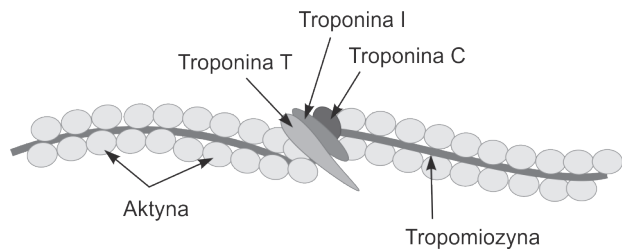
https://doi.org/10.18388/pb.2021_628

✉ autor korespondujący: ejaniszewska@sum.edu.pl

Słowa kluczowe: biochemiczne markery, zawał mięśnia sercowego (AMI), niewydolność serca (HF), troponiny sercowe (cTn), peptydy natriuretyczne (NP)

Wykaz skrótów: AMI – ostry zawał mięśnia sercowego (ang. *acute myocardial infarction*); ANP – przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ang. *atrial natriuretic peptide*); BNP – peptyd natriuretyczny typu B (ang. *B-type natriuretic peptide*); CK – kinaza kreatynowa (ang. *creatine kinase*); CPK – kinaza fosfokreatynowa (ang. *creatine phosphokinase*); cTn – troponina sercowa (ang. *cardiac troponin*); Gal-3 – galektyna 3 (ang. *galectin-3*); HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*); h-FABP – sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (ang. *heart fatty acid binding protein*); IL-1 β /6/33 – interleukina 1 β /6/33 (ang. *interleukin 1 β /6/33*); Lp-PLA2 – fosfolipaza A2 związana z lipoproteiną (ang. *lipoprotein-associated phospholipase A2*); MPO – mieloperoksydaza (ang. *myeloperoxidase*); NP – peptydy natriuretyczne (ang. *natriuretic peptides*); sST-2 – forma białka ST-2 rozpuszczalna we krwi (ang. *soluble ST-2*); TGF β – transformujący czynnik wzrostu β (ang. *transforming growth factor β*); TNF α – czynnik martwicy nowotworów α (ang. *tumor necrosis factor α*)

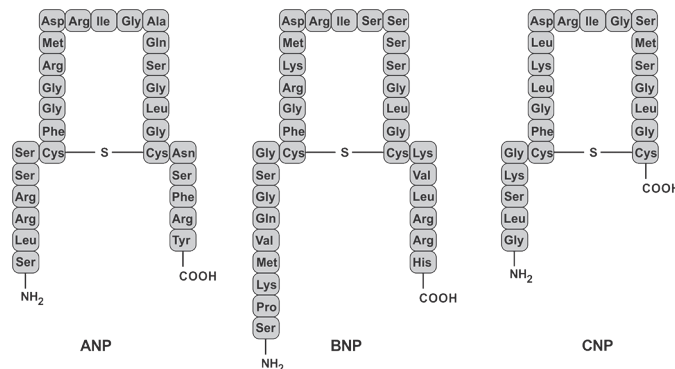
Finansowanie: Badania zostały sfinansowane przez Śląski Uniwersytet Medyczny (Katowice, Polska), numer grantu BNW-1-137/K/3/I, a APC zostało sfinansowane przez Śląski Uniwersytet Medyczny (Katowice, Polska).



Rycina 1. Struktura kompleksu troponinowego/ rodzaje troponin sercowych (cTn).

Spośród trzech istniejących izoform cTn: troponiny C (cTnC), troponiny I (cTnI), oraz troponiny T (cTnT), mięsień sercowy zawiera dwie ostatnie, różniące się od troponiny mięśni szkieletowych (cTnC) sekwencją i długością łańcucha N-końcowego, stąd też uważane są one za praktycznie całkowicie swoiste dla miokardium [9] (Ryc.1). Mimo dużego podobieństwa diagnostycznego obu izoform, wzrost stężenia cTnT następuje nieco wcześniej niż w przypadku cTnI, oznaczanie zaś troponiny I, występującej wyłącznie w mięśniu sercowym powoduje spadek liczby wyników fałszywie dodatnich [7]. Poziom oznaczanej cTn odzwierciedla wielkość zmian niefizjologicznych w mięśniu sercowym i zwiększa się wraz z wzrostem powierzchni serca, której dotyczy zmiana [10]. Troponina sercowa ma wiele zalet, ale nie jest idealnym markerem diagnostycznym ze względu na klasyfikację jako „późny” (Tabela 1).

Spośród dostępnych testów do wykrycia cTn, nadrzędną rolę odgrywają wysokoczułe testy troponinowe (hs-cTn, ang. *highly sensitive cardiac troponin*), które w znacznej mierze pozwalają zredukować wady dotychczasowo stosowanych testów. Największą ich zaletą jest wysoka czułość diagnostyczna, wynosząca około 90% już w momencie przyjęcia do szpitala, która wzrasta do niemal 100% po 3-6 godzinach. Pozwala to na znacznie szybszą diagnostykę zawału serca, lub też ewentualne jego wykluczenie, tym samym zapewniając lepsze rokowania u pacjenta. Wadą jest niewielkie obniżenie swoistości testu w stosunku do AMI, przez co stężenie markera może wzrastać w wielu sytuacjach nie dotyczących bezpośrednio tego schorzenia [8]. Do takich



Rycina 2. Aminokwasowa struktura peptydów natriuretycznych (NP).

zaburzeń/chorób należą najczęściej: niewydolność nerek, udar mózgu, bardzo duży wysiłek fizyczny, zmiany okołoperacyjne czy niewydolność serca [10]. W celu odróżnienia tych stanów od stanu zawałowego zazwyczaj wykonuje się ocenę dynamiki stężeń troponin w czasie [8]. Oznaczanie troponin wykonuje się także w przypadku okołoperacyjnego uszkodzenia serca oraz przy ocenie jego protekcji podczas zabiegu [4]. Niezbędne jest również, poprzez specjalistyczne analizy, odpowiednie oszacowanie wartości referencyjnych, tak, aby możliwe było rozróżnienie urazu od zawału. Wyznaczone w ten sposób wartości stężeń swoistych dla mięśnia sercowego troponin sercowych są niższe u pacjentów, u których zabieg przebiegł bez powikłań niż na przykład u pacjentów w 12 godzinie po zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych, w przypadku zawału serca [4]. Są to markery stosowane rutynowo a testy, głównie immunoenzymatyczne (Testy Point-of-Care) do ich oznaczeń są szeroko dostępne i stosunkowo tanie.

PEPTYDY NATRIURETYCZNE

Peptydy natriuretyczne (NP) to grupa białek o aktywności hormonalnej, odpowiadających za prawidłową gospodarkę wodno-elektrolitową, pełniących także funkcje regulatorów czynnościowych układu krążenia, szczególnie w diagnostyce HF [11] (Ryc.2). Spośród sześciu dotychczasowo poznanych i scharakteryzowanych NP, w diagnostyce HF najczęściej wykorzystywane są oznaczenia peptydu na-

Tabela 1. Charakterystyka niektórych markerów- opracowano na podstawie [7].

Wykrywalność markera	Czas od początku wzrostu (okno diagnostyczne)	Czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego	Czas do normalizacji stężenia	Szybkość uwalniania	Czułość w pierwszych godzinach OZW (0-6h)	Kardioswoistość	Wiarygodność markera w badaniach klinicznych
Troponiny sercowe (cTnI, cTnT)							
Późny	4-6 godzin	12-24 godziny	cTnT- średnio 7 dni;	Mała/średnia	Mała	Duża	Duża
Mioglobina							
Bardzo wczesny	2-3 godziny	6-8 godzin	20-24 godziny	Średnia	Średnia	Mała	Mała/Średnia
Izoenzym kinazy fosfokreatynowej CK-MB							
Średnio wczesny	4-5 godzin (3,5 godziny dla CK-MBmass)	12-16 godzin	48-96 godzin	Mała/Średnia (dla CK-MBmass)	Mała/Średnia (dla CK-MBmass)	Średnia/ Duża (dla CK-MBmass)	Średnia
Sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe h-FABP							
Bardzo wczesny	0,5-1 godziny	4-10 godzin	24 godziny	Duża	Duża	Średnia/ Duża	Średnia/ Duża
Izoenzym fosforylasy glikogenowej GP-BB							
Bardzo wczesny	1-4 godziny	6-12 godzin	24-48 godzin	Średnia/ Duża	Średnia	Średnia	Mała

Tabela 2. Wpływ sytuacji klinicznych na stężenie NP w osoczu krwi – opracowano na podstawie [11].

Czynniki podwyższające stężenie NP (inne niż niewydolność serca):	Czynniki obniżające stężenie NP:
<p>późny wiek zaburzenia lewej komory serca nadkomorowe zaburzenia rytmu -migotanie przedsionków nadciśnienie tętnicze różnego pochodzenia ostre uszkodzenie/ nerek niewydolność nerek ostre zespoły wieńcowe (OZW) choroby płuc w tym zatorowość płucna omdlenia kardiogenne choroby z podwyższonym rzutem serca np. nadczynność tarczycy niektóre leki w tym aspiryna</p>	<p>ponadnormatywna masa ciała, otyłość zaciskające zapalenie osierdzia (ZZO) ostry obrzęk płuc niektóre leki, w tym: leki moczopędne, leki rozkurczające naczynia krwionośne</p>

triuretycznego typu B (**BNP**, ang. *B-type natriuretic peptide*), a także jego prohormonu, o dłuższym okresie półtrwania, czyli N-końcowego peptydu natriuretycznego typu B (**NT-proBNP**, ang. *N-terminal proB-type natriuretic peptide*) [3,11]. Ważną rolę w organizmie człowieka spełnia również przedsionkowy peptyd natriuretyczny (**ANP**, ang. *atrial natriuretic peptide*), który ze względu na swój krótki okres półtrwania nie jest rutynowo stosowany jako biomarker niewydolności serca [11]. Z przekształceń jego prekursora powstaje niedawno scharakteryzowany środkowo-regionalny przedsionkowy propeptyd natriuretyczny (**MR-proANP**, ang. *midregional pro-atrial natriuretic peptide*), który okazuje się coraz bardziej obiecującym biomarkerem [11]. Peptydy **ANP** oraz **MR-proANP** są wytwarzane przez kardiomiocyty przedsionków serca, a bodźcem do ich wydzielania jest wzrost ciśnienia tętniczego, a także częstości skurczów serca [11,12].

Odchylenia od prawidłowej wartości stężeń peptydów natriuretycznych umożliwiają rozpoznanie w głównej mierze dwóch schorzeń: niewydolności serca oraz nadciśnienia tętniczego. Postęp badań nad tymi związkami doprowadził do poznania kolejnych mechanizmów działania NP oraz poznania patogenyzy kolejnych chorób układu krążenia (CVD, ang. *cardiovascular diseases*). Odkryto działanie **ANP** między innymi jako czynnika rozkurczającego mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, regulującego objętość płynu wewnątrzkomórkowego, zmniejszającego przerost serca oraz jego włóknienie oraz ograniczającego działanie układu RAA (renina-angiotensyna-aldosteron). **BNP** ogranicza włóknienie, a także przebudowę ścian komór serca, rozkurcza kardiomiocyty budujące komory serca oraz zmniejsza efekt działania, który powoduje układ RAA [11].

Rozpoznanie HF, według danych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, ang. *European Society of Cardiology*) występuje w momencie przekroczenia stężenia 400 pg/ml **BNP** oraz 2000 pg/ml **NT-proBNP**, natomiast schorzenie to można wykluczyć, gdy stężenie markerów wynosi poniżej 100 pg/ml **BNP** oraz 400 pg/ml **NT-proBNP** [4]. Zaobserwowano, że istnieją czynniki mogące przyczynić się do zmiany stężeń peptydów natriuretycznych, przez co może dochodzić do fałszywej diagnozy HF (Tabela 2). Oznaczenie NP jest cennym narzędziem istotnie

zwiększającym szanse na ustalenie prawidłowej diagnozy, nawet w sytuacji braku dostępu do bardziej zaawansowanych metod diagnostycznych (przyłóżkowy pomiar **BNP**). Wynik pomiaru **BNP** należy analizować w kontekście obrazu klinicznego, nigdy osobno.

BIOMARKERY STOSOWANE RUTYNOWO

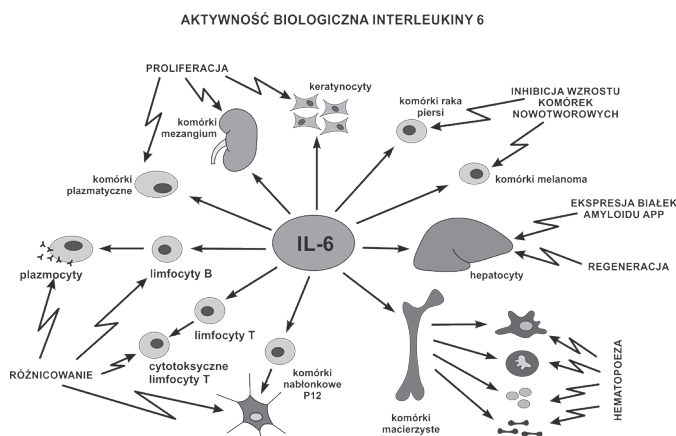
BIOMARKERY ZAPALNE

Interleukina-6

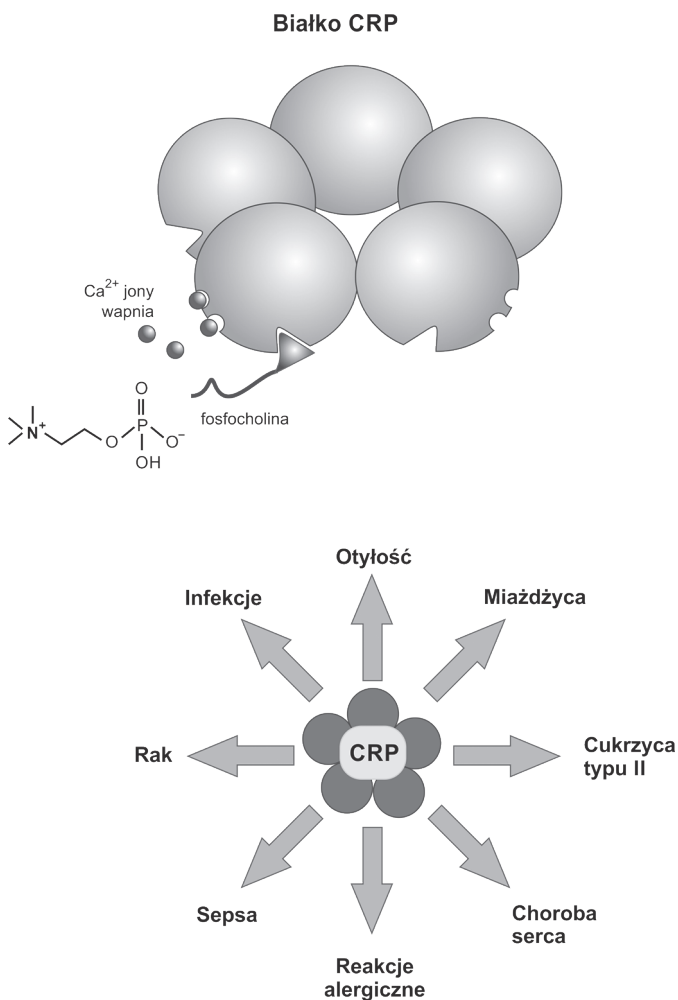
IL-6 (ang. *interleukin-6*) jest cytokiną produkowaną w wątrobie. Jest regulatorem odpowiedzi przeciwzakaźnej, jest zaangażowana w procesy ostrej fazy w odpowiedzi immunologicznej nieswoistej. Wykazuje działanie w procesach krwiotwórczych (Ryc.3). Jej duże ilości występują u osób starszych oraz u osób ze zwiększonym wskaźnikiem masy ciała [13,14]. W procesie ostrej fazy, który inicjuje IL-6, powstają białka: białko C-reaktywne oraz hepcydyna, które spełniają ważne funkcje w układzie immunologicznym oraz regulują poziom żelaza w wątrobie [14]. IL-6 jest klasyfikowana jako krytyczny marker zapalenia, mający wpływ na wykrycie, ocenę ryzyka oraz rokowania u pacjentów z AMI. Badania potwierdziły, iż ekspresja tego białka jest zwiększona w indukowanym zawale serca, który następuje na skutek przerostu przegrody międzykomorowej, co świadczy o możliwościach diagnostycznych tej cytokiny. Zwiększoną ilość IL-6 zaobserwowano również w ostrych zespołach wieńcowych oraz nasilonej miażdżycy tętnic wieńcowych [5,15]. Dodatkowo, wysokie stężenie interleukiny 6 jest także związane z incydentami sercowymi, w niestabilnej chorobie niedokrwiennej serca, koreluje z pogorszeniem klasy niewydolności według klasyfikacji NYHA i funkcji lewej komory, ukazując tym samym potencjalny cel diagnostyczny markera pomimo iż jego oznaczeń nie wykonuje się w każdym laboratorium [15].

Białko C-reaktywne

Białko **CRP** (ang. *C-reactive protein*) zaliczane jest do białek ostrej fazy, aktywujących klasyczną drogę dopełniacza, wzmagających procesy fagocytozy i opsonizacji. Na jego syntezę w wątrobie, regulujący wpływ wywierają interleukiny: IL-6, oraz IL-1 β (ang. *interleukin-1 β*), wraz z czyn-



Rycina 3. Aktywność biologiczna interleukiny 6 (IL-6).



Rycina 4. Struktura i aktywność biologiczna białka C-reaktywnego (CRP).

nikiem martwicy nowotworów TNF- α (ang. *tumor necrosis factor- α*). Rolą CRP, jest udział w procesach nieswoistej odpowiedzi organizmu podczas obrony immunologicznej, jest najczęściej stosowanym biomarkerem stanu zapalnego [2, 3]. Zastosowanie oznaczeń CRP w kardiologii polega na jego wykorzystaniu jako markera diagnostycznego chorób sercowo-naczyniowych, u których podstaw leżą procesy miażdżycowe. Dodatkowo, u pacjentów z nowotworami złośliwymi układu krwionośnego jest stosowany głównie jako marker rokowniczy [16-18].

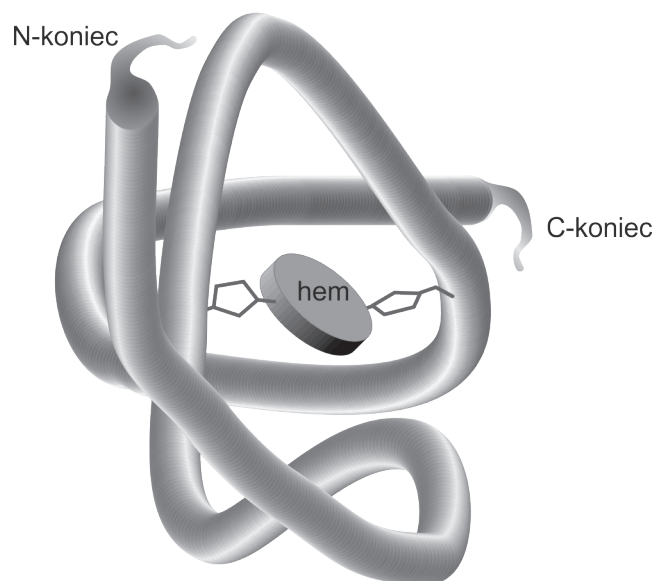
Pomimo dużej czułości jego oznaczeń, CRP należy do markerów nieswoistych, którego stężenie dynamicznie wzrasta, zwłaszcza podczas uszkodzeń lub martwicy tkanek oraz zakażeń bakteriami gram-ujemnymi, gdzie jego stężenie przekraczać może 500 mg/L [3,17,18]. Badania przeprowadzane w ostatnich latach wskazują na białko CRP jako czynnik proaterogeny, czyli sprzyjający rozwojowi miażdżycy, prowadzący między innymi do dysfunkcji śródbłonna oraz destabilizacji blaszki miażdżycowej, co sprzyja powstawaniu zakrzepu zmniejszającego drożność tętnic, a także rozwojowi OZW [16-18]. Istnieją także dowody, potwierdzone badaniami klinicznymi, iż wzrost stężenia tego białka wiąże się ze wzrostem występowania czynników zwiększających ryzyko ChUK [16]. Należy podkreślić jednak, iż nie jest on markerem pozwalającym na

rozpoznanie OZW. Ponadto oznaczeniu CRP powinno towarzyszyć także oznaczenie profilu lipidowego, zwłaszcza u chorych o umiarkowanym ryzyku rozwoju chorób układu krążenia [2,3] (Ryc.4).

Dotychczas wykazano, że białko C-reaktywne jest niezależnym czynnikiem ryzyka zawału serca, udaru mózgu, choroby tętnic obwodowych oraz nagłej śmierci z przyczyn sercowych zarówno u kobiet jak i mężczyzn, nie wykazujących żadnych objawów [2]. Obecnie oznaczenia CRP dokonuje się za pomocą wysokoczulych testów hs-CRP (ang. *highly sensitive C-reactive protein*), a ich wyniki mają służyć do oceny ryzyka wystąpienia incydentów sercowych u pacjentów, u których dotychczas nie wystąpiły objawy ChUK oraz objawy infekcji mogące powodować fałszywe wyniki [17,18]. Oznaczenia zaleca się także u chorych z grupy umiarkowanego ryzyka. Ustalono normy stężenia markera, mające służyć do interpretacji wyników: wartość poniżej 1 mg/L - małe ryzyko wystąpienia ChUK, w przedziale 1-3 mg/L- umiarkowane ryzyko wystąpienia ChUK oraz powyżej 3 mg/L - duże ryzyko wystąpienia incydentów sercowych [16]. Badanie należy przeprowadzić w czasie wolnym od jakichkolwiek objawów reakcji zapalnych oraz choroby niedokrwiennej serca [17,18].

Nasuwa się pytanie czy CRP można uznać za jeden z podstawowych markerów chorób sercowo-naczyniowych, czy jest on jednak wyłącznie biernym uczestnikiem procesu powstawania miażdżycy [16]. Wątpliwości nie ulega fakt, że wykryciu OZW sprzyja obecność procesu zapalnego, co ostatecznie potwierdza słuszność wykorzystania oznaczeń CRP. Liczne badania potwierdziły, że ilościowe oznaczenia tego białka są z pewnością bardziej użyteczne, w oznaczeniach wielomarkerowych lub z innymi, klasycznymi czynnikami ryzyka [16-18]. Ponadto uznano stężenie powyżej 10 mg/L jako kryterium umożliwiające rozpoznanie pacjen-

Mioglobina



Rycina 5. Mioglobina - uproszczona struktura..

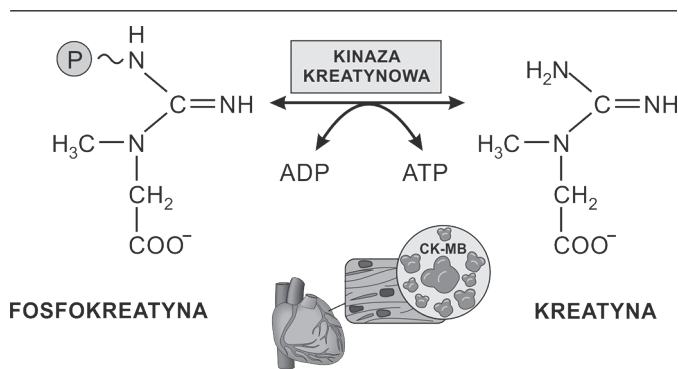
tów ze zwiększonym ryzykiem AMI, natomiast w przypadku chorych, u których istnieje umiarkowane ryzyko zachorowania oraz duża możliwość nawrotów problemów sercowych, zakres stężeń CRP wynosi od 1 do 3 mg/L [17,18]. Oznaczenia tego markera wykonywane są rutynowo w każdym laboratorium w wielu jednostkach chorobowych.

BIOMARKERY MARTWICY

Mioglobina

Mioglobina jest niskocząsteczkowym, cytoplazmatycznym białkiem, stanowiącym rezerwuar tlenowy dla mięśni szkieletowych oraz kardiomiocytów serca [4] i jest zaliczana do jednego z najszybciej wzrastających (bardzo wczesnych) markerów martwicy oraz AMI (Tabela 1 oraz Ryc. 5). Szczególną zaletą mioglobiny jako biomarkera jest jej wysoka kinetyka wzrostu stężenia w surowicy krwi [4]. Zalecane jest wykonywanie seryjnych pomiarów stężenia mioglobiny, z zachowaniem właściwych odstępów czasu, aby maksymalnie zwiększyć czułość diagnostyczną tego markera, która w momencie przyjęcia chorego do placówki medycznej jest niewielka [7]. Punkt odcięcia dla zawału serca (ang. *AMI cut off*), wyznaczany jako wartość graniczna dla rozpoznania AMI, wynosi 90 ng/ml i może wahać się w zależności od dokonanego pomiaru. Mioglobina jest uznawana również jako wskaźnik reperfuzji naczyń wieńcowych u pacjentów po leczeniu trombolitycznym i przezskórnej angioplastyce wieńcowej, wzrost jej stężenia we krwi można zaobserwować już po 15 minutach [4].

Niestety istnieją także ograniczenia w zastosowaniu mioglobiny zarówno jako markera martwicy, jak i wskaźnika reperfuzji. W głównej mierze wynika to z faktu, że nie jest ona markerem specyficznym dla mięśnia sercowego [4]. Porównywalne stężenia mioglobiny znajdują się także w mięśniach szkieletowych, ponadto często otrzymywane są wyniki fałszywie dodatnie, dotyczą one w szczególności pacjentów z niewydolnością nerek, które odpowiadają za eliminację mioglobiny z krwioobiegu [7]. Z tego względu jej oznaczenia wykonuje się równoległe z tak zwanymi „definitywnymi wskaźnikami” uszkodzenia serca, do których zalicza się cTn lub masę izoenzymu kinazy fosfokreatynowej. Pomyłki diagnostyczne, wynikające z krótkiego przedziału czasowego, w którym następuje zwiększenie stężenia mioglobiny, przyczyniły się do tego, iż mioglobina nie może być stosowana jako marker późnej fazy zawału u chorych, u których zmiany są wykrywane dosyć późno. W stosowaniu mioglobiny jako markera reperfuzji dość dużą przeszkodą są: uszkodzenia mięśni, iniekcje domięśniowe, niewydolność nerek, powodujące wyniki fałszywie dodatnie lub też spontaniczna reperfuzja, do której może dojść w wyniku zawału serca, co z kolei przyczynia się do powstawania wyników fałszywie ujemnych [4]. Liczne badania wykluczyły mioglobinę jako marker przydatny do oceny uszkodzenia mięśnia sercowego oraz wykazały, że jej stężenia mogą ulec zmianie podczas wykonywania różnych zabiegów kardiologicznych [4].



Rycina 6. Reakcja katalizowana przez kinazę kreatynową (CK).

Kinaza fosfokreatynowa i jej izoenzym sercowy

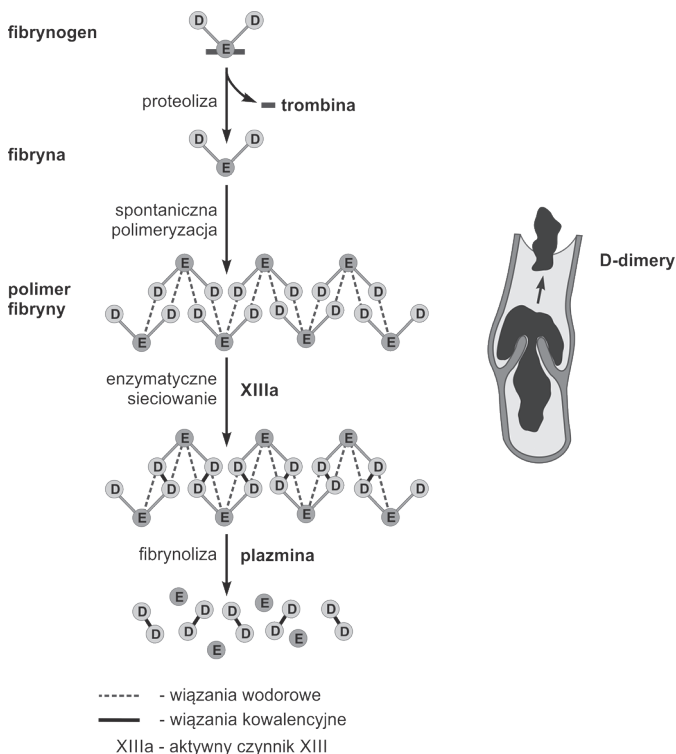
Kinaza fosfokreatynowa CPK (ang. *creatine phosphokinase*) lub CK (ang. *creatine kinase*) to enzym cytoplazmatyczny, katalizujący reakcję powstawania fosfokreatyny stanowiącej rezerwę energetyczną dla aktywnie pracujących komórek mięśniowych (Ryc. 6). Częsteczka enzymu jest dimerem zbudowanym z monomerów dwójakiego rodzaju: typu mózgowego B (ang. *brain*) oraz mięśniowego M (ang. *muscle*). Monomery te tworzą 3 izoenzymy, spośród których najważniejsze znaczenie w diagnostyce kardiologicznej odgrywa tak zwana sercowa kinaza kreatynowa CK-MB [4]. Spośród możliwości oznaczeń CK-MB, szczególnie przydatne w diagnostyce zawału serca okazuje się być oznaczenie masy izoenzymu (CK-MB mass), zamiast jego aktywności (CK-MB akt) [3]. Oznaczenie CK-MB mass, wykonywane w wielu placówkach diagnostycznych, jest metodą bardziej czułą i specyficzną dla mięśnia sercowego aniżeli pomiar jej aktywności, nie generuje wysokich kosztów oznaczenia [19].

CPK jest klasyfikowana jako średnio wczesny biomarker martwicy (Tabela 1). Wartością CK-MB, która pozwala zdiagnozować bądź wykluczyć zawał mięśnia sercowego, jest podobnie jak w przypadku cTn, przekroczenie poziomu 99 percentyla [3]. Ograniczeniem stosowania tego markera w rutynowych oznaczeniach diagnostycznych zawału serca jest fakt, iż CK-MB nie jest swoisty wyłącznie dla mięśnia sercowego. Jego śladowe ilości występują także w mięśniach szkieletowych, w związku z czym diagnostyka AMI oparta na oznaczeniach CK-MB jest niewystarczająca i musi być potwierdzona za pomocą testów troponinowych. Dodatkowym ograniczeniem jest wzrost aktywności biomarkera przy uszkodzeniach mięśni szkieletowych lub też w przebiegu niektórych chorób [7]. Oznaczenia masy kinazy kreatynowej są jednak szczególnie ważne przy wystąpieniu „dorzutu zawału”, czyli powtórnego zawału serca (reinfarction), kiedy stężenie troponin sercowych nie powróciło do prawidłowych wartości i nadal utrzymuje się na wysokim poziomie [3,20]. Na podstawie tych oznaczeń można również określić rozległość zawału [7].

D-dimery

D-dimery to specyficzne fragmenty białka fibryny, powstające w wyniku jego enzymatycznej degradacji z udziałem plazminy [3] (Ryc. 7). Są one markerami ostrych stanów kardiologicznych, a ich oznaczenia pozwalają ocenić ryzyko procesów zakrzepowo-zatorowych, zwłaszcza zakrzepicy żył głębokich czy ostrej zatorowości płucnej [3]. U podstaw wzrostu ich stężenia leży równoczesna aktywacja procesów fibrynolizy oraz krzepnięcia krwi, co powoduje powstanie w krwioobiegu dużej ilości skrzeplin. Stężeniowa wartość 0,5 µg/L pozwala wykluczyć podejrzenie o możliwości rozwoju choroby o podłożu zatorowo-zakrzepowym [3]. Dodatkowym zastosowaniem oznaczeń tych biomarkerów jest także możliwość oszacowania prawdopodobieństwa nawrotu choroby zakrzepowo-zatorowej w przypadku odstawienia leczenia. Osoby, u których stężenie D-dimerów jest prawidłowe, klasyfikuje się do grupy pacjentów z niskim ryzykiem nawrotu choroby [21].

Obecnie wyróżnia się trzy podstawowe testy do oznaczania ilościowego D-dimerów: testy lateksowe, immunoenzymatyczne (ELISA) oraz oparte na metodzie aglutynacji pełnej krwi. Wykazano, że testy ELISA (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*) oraz nowoczesne testy lateksowe charakteryzują się zdecydowanie większą czułością oznaczeń niż tradycyjne testy lateksowe czy testy aglutynacji, dlatego stosowane są one do wykrywania zatorowości płucnej (ZP) o małym i średnim prawdopodobieństwie wystąpienia [3,21]. Pozostałe testy służą do rozpoznania ZP, gdy ryzyko jej wystąpienia jest małe [3]. Zastosowanie oznaczania D-dimerów niesie jednak ze sobą pewne ryzyko otrzymania wyników fałszywie ujemnych, bądź też fałszywie dodatnich,



Rycina 7. Proces krzepnięcia krwi – powstawanie D-dimeru.

Tabela 3. Choroby i stany patologiczne przebiegające z podwyższeniem stężenia D-dimerów – opracowano na podstawie [3].

Stany patologiczne wpływające na podwyższenie stężenia D-dimerów
Apopleksja (udar mózgu)
Nadkomorowe zaburzenia rytmu -migotanie przedsionków
Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe/ zakrzepica żył głębokich
Stosowanie leków trombolitycznych
Zawał serca oraz Ostra lub przewlekła niewydolność serca
Ciężkie infekcje bakteryjne, wirusowe, grzybicze/sepsa
Uszkodzenie ciała/zabieg operacyjny/ischemia i atrofia tkanek
Ostre uszkodzenie nerek lub ich przewlekła niewydolność
Uszkodzenia wątroby lub jej niewydolność
Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej

na które składają się inne niż zakrzepica żył głębokich czy ostra zatorowość płucna stany patologiczne, które przedstawione zostały w Tabeli 3. Dodatkowo, swoistość oraz czułość ilościowych testów do oznaczeń D-dimerów jest bardzo zróżnicowana, w zależności od rodzaju testu i wyraźnie obniża się u osób w podeszłym wieku, z nowotworami oraz kobiet w zaawansowanej ciąży [21].

NAJNOWSZE BIOMARKERY

BIOMARKER NIEDOKRWIENIA MIĘŚNIA SERCOWEGO

Albumina modyfikowana niedokrwieniem

Albumina modyfikowana niedokrwieniem (**IMA**, ang. *ischemia modified albumin*) jest markerem klasyfikowanym jako marker diagnostyczny oraz prognostyczny niedotlenienia mięśnia sercowego [22]. Funkcją albuminy, będącej ludzkim białkiem osocзовym, jest między innymi regulacja ciśnienia onkotycznego krwi, udział w procesach antyoksydacyjnych oraz transport związków takich jak bilirubina, kwasy tłuszczowe, hormony, leki [22]. N-końcowy fragment łańcucha albuminy składający się z czterech aminokwasów (asparaginy-alaniny-histydyny-lizyny), łatwo ulega uszkodzeniom spowodowanym przede wszystkim działaniem wolnych rodników, a także obniżoną prężnością tlenu (hipoksemią) czy kwasicą (Ryc.8). Badania wykazały, że niedotlenienie mięśnia sercowego powoduje zmiany w sekwencji N-końcowej albuminy, co objawia się zmniejszonym powinowactwem białka do wiązania z jonami kobaltu. Konsekwencją tych zmian jest powstanie **IMA**, co zostało wykorzystane w diagnostyce OZW [22,23]. Zwiększone stężenie **IMA** można zaobserwować już po około 10 minutach od momentu pojawienia się stanu niedotlenienia serca, utrzymuje się ono nawet do 6 godzin. Zmiany strukturalne albuminy są raczej nieodwracalne, stąd też gdy stężenie **IMA** w szybkim czasie powraca do prawidłowych wartości można podejrzewać, iż przyczyna niedotlenienia ustąpiła [22,23].

Oznaczeń albuminy modyfikowanej niedotlenieniem dokonuje się dzięki testom ACB (ang. *albumin cobalt-binding test*), które polegają na dodaniu nadmiaru jonów kobaltu do

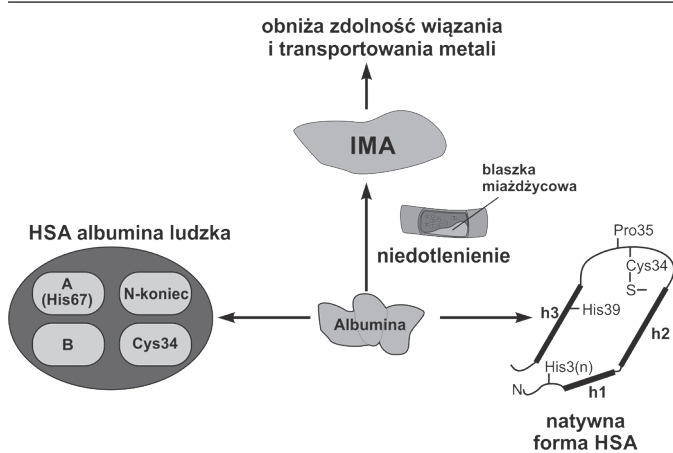
próbki surowicy krwi, a następnie na wykonaniu pomiaru z zastosowaniem metody kolorymetrycznej ilości jonów metalu, które pozostały niezwiązane z albuminą. W praktyce, im wyższe stężenie **IMA**, tym większe stężenie jonów kobaltu, które nie zostały związane [22]. Wykorzystanie **IMA** jako markera diagnostycznego wynika z możliwości wyselekcjonowania pacjentów, u których występuje ryzyko zawału serca spowodowane niedokrwieniem mięśnia sercowego, a także możliwości wykluczenia pacjentów, u których nie podejrzewa się choroby niedokrwiennej serca [22].

Wyraźny wzrost stężenia biomarkera **IMA** obserwowano w grupie chorych poddanych zabiegowi przezskórnej angioplastyki wieńcowej, u których doszło do przejściowego stadium niedokrwienia zarówno podczas czasu trwania zabiegu, oraz pół godziny po jego zakończeniu. Zwiększone stężenie **IMA** obserwowane jest także podczas zabiegów wszczepienia rozruszników serca bądź defibrylatorów, ponieważ są one związane z niewielkim uszkodzeniem mięśnia sercowego [22]. Badania ukazują także rolę albuminy modyfikowanej niedotlenieniem jako markera predykcyjnego zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych po przebytych zawałach. Pomiar stężenia **IMA** w ciągu 24 godzin po przebytych zawałach pozwala określić ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowych w przeciągu 1 roku [23]. Pomimo nadziei związanych z tym markerem jego poziom zwiększa się także w innych stanach patologicznych: u osób z nowotworami, poważnymi infekcjami, niewydolnością nerek oraz marskością wątroby, czego przyczyną mogą być powstające w dużych ilościach wolne rodniki. Dodatkowym czynnikiem powodującym zmiany stężenia **IMA** jest zwiększony wysiłek fizyczny, powodujący obniżenie, a następnie wzrost poziomu zmodyfikowanej albuminy u osób zdrowych [22].

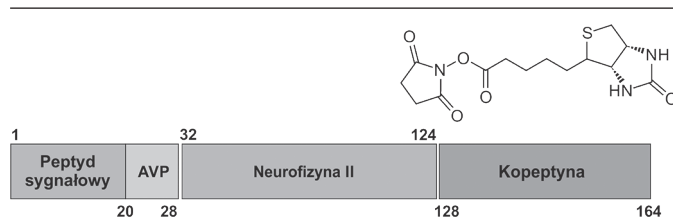
BIOMARKERY STRESU ENDOGENNEGO/OKSYDACYJNEGO

Kopeptyna

Kopeptyna jest C-końcowym prohormonem wydzielanym przez przysadkę mózgową, wywodzącym się od argininy oraz wazopresyny, zbudowanym z 39 aminokwasów, której rdzeń jest bogaty w leucynę [12,20,24]. Kopeptyna oraz wazopresyna powstają z prekursora- preproawazopresyny i zostają uwolnione w takich samych ilościach [25] (Ryc.9).



Rycina 8. Budowa albuminy ludzkiej (HSA) i powstawanie albuminy modyfikowanej niedotlenieniem (IMA).



Rycina 9. Struktura preproawazopresyny wraz końcowym peptydem kopeptyną.

Przynależność kopeptyny do grupy biomarkerów stresu endogennego wynika z gwałtownego wzrostu jej stężenia w sytuacjach stresowych oraz w momencie obniżonego ciśnienia [7,24]. Największe nadzieje budzi wykorzystanie kopeptyny jako biomarkera diagnostycznego pacjentów z podejrzeniem OZW [26]. Oznaczenia wazopresyny, pomimo jej roli w zdarzeniach sercowo-naczyniowych, z powodu krótkiego okresu jej półtrwania, niestabilności oraz niewielkich rozmiarów, nie są dotychczas praktykowane [26]. Zastosowanie w kardiologii znalazła jednak kopeptyna, która w przeciwieństwie do niej charakteryzuje się dużą stabilnością oraz łatwością oznaczeń, które pozwalają dokładnie określić zmiany stężenia hormonu antydiuretycznego (wazopresyna-arginina), spowodowane różnymi bodźcami, do których zaliczany jest AMI [20,26].

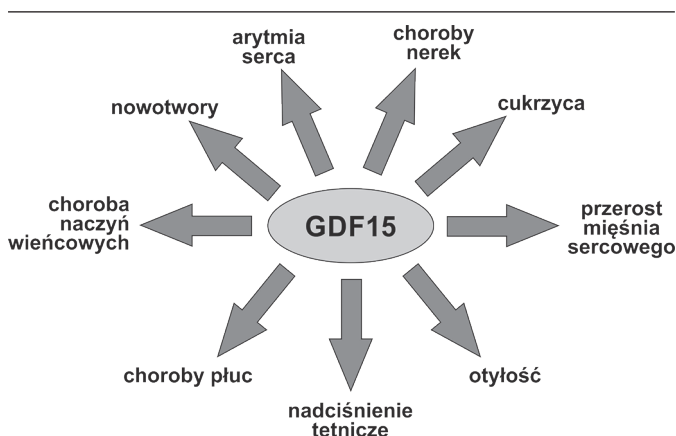
Zawał mięśnia sercowego jest związany z powstaniem w organizmie endogennego stresu, który powoduje znaczny wzrost stężenia kopeptyny, dużo większy niż w przypadku niestabilnej choroby wieńcowej [7]. Wzrost stężenia kopeptyny we krwi następuje stosunkowo szybko, stąd też jest ona zaliczana do markerów „wczesnych”. Maksymalny wzrost jej stężenia obserwowany jest między czwartą a szóstą godziną od momentu wystąpienia pierwszych objawów, natomiast powrót do wartości prawidłowych następuje zwykle między trzecim a piątym dniem. Ważnym klinicznie aspektem, który przemawia za słusznością oznaczeń kopeptyny jest fakt, iż jej wyraźnie podwyższone ilości odzwierciedlają zmiany w badaniu elektrokardiograficznym (EKG), co z kolei stanowi duże udogodnienie przy rozpoznaniu i klasyfikacji pacjentów do grupy wysokiego ryzyka OZW [26].

Obecnie najczęściej stosuje się oznaczenia kopeptyny z jednoczesnym oznaczeniem cTn, ponieważ czułość oraz skuteczność pomiarów jest zdecydowanie większa niż w przypadku ich osobnego oznaczenia, pozwalając na efektywniejszą diagnostykę pacjentów z AMI [24]. Kopeptyna, jako jeden z nielicznych markerów niedokrwienia, pojawia się w krwioobiegu znacznie wcześniej niż troponina, co pozwala już na wstępie wykluczyć ewentualny zawał mięśnia sercowego [7]. Zjawisko, w którym stężenie kopeptyny rośnie zdecydowanie szybciej niż troponiny, a następnie zanika mimo utrzymującego się wysokiego stężenia Tn, nazwano „kinetyką odwrotnego uwalniania” [24]. Dodatkowo, wspólne ich pomiary dostarczają informacji niezbędnych do monitorowania leczenia, zapewnienia odpowiedniej opieki oraz ustalenia dalszego rokowania [26]. W przypadku wzrostu stężenia wyłącznie kopeptyny, bez wzrostu ilości Tn, pomimo ich równoczesnego oznaczenia uwagę należy skupić na możliwości wystąpienia schorzeń kardiologicznych innych, niż AMI [1].

Szczególnie ważną rolę w wielomarkerowym oznaczeniu kopeptyna odegrała u chorych, u których wcześniej wystąpiła choroba wieńcowa w stosunku do chorych o niskim bądź średnim ryzyku jej wystąpienia. W fazie szczegółowych badań znajduje się obecnie połączenie oznaczeń kopeptyny wraz z NP [26]. Kopeptyna odnajduje zastosowanie także jako marker prognostyczny pozwalający na ocenę ryzyka niewydolności serca, a nawet zgonu w wyniku dysfunkcji lewej komory, pojawiającej się tuż po stadium zawałowym serca [26]. Wysokie koszty wynikające z oznaczeń oraz niedostateczne dane zgromadzone na jej temat, są czynnikami stanowiącymi ograniczenie we wprowadzaniu oznaczeń kopeptyny jako rutynowego badania [26]. Ponadto na stężenie kopeptyny mają wpływ także schorzenia niekardiologiczne, takie jak zakażenia dolnych dróg oddechowych czy choroby nerek [1].

Różnicujący czynnik wzrostu 15

Różnicujący czynnik wzrostu 15 – **GDF15** (ang. *growth differentiation factor 15*), zaliczany jest do grupy peptydów z rodziny TGFβ (transformujący czynnik wzrostu beta, ang. *transforming growth factor beta*) [27]. **GDF15** wytwarzany (głównie przez makrofagi) w formie prekursorowej zostaje uwolniony do krwioobiegu w formie dimerycznej w wyniku proteolizy dojrzałej formy fragmentu N-końcowego łańcucha [28]. **GDF15** spełnia swe funkcje w procesach apoptozy, różnicowania oraz proliferacji komórek, a także w procesach prowadzących do naprawy uszkodzonych tkanek oraz ich reorganizacji [27,29,30] (Ryc. 10). Największą ekspresję tkankowo-komórkową **GDF15** zaobserwowano w łożysku oraz wątrobie, u osób otyłych także w tkance tłuszczowej podskórnej, głównie w komórkach biorących udział w procesach zapalnych. Dodatkowo stwierdzono, że w fizjologicznych warunkach organizmu **GDF15** nie jest produkowany przez kardiomiocyty [28–30]. Zapoczątkowanie procesów produkcji oraz wydzielania różnicującego czynnika wzrostu 15 przez komórki serca następuje na skutek niedokrwienia miokardium, uszkodzenia serca spowodowanego niedrożnością naczyń wieńcowych (procesy miażdżycowe), rozwoju niewydolności serca oraz przez stres oksydacyjny, dlatego **GDF15** jest klasyfikowany jako uniwersalny biomarker chorób sercowo-naczyniowych, w tym stresu oksydacyjnego [27,29,30].



Rycina 10. Udział różnicującego czynnika wzrostu 15 (GDF-15) w patofizjologii.

W sytuacjach ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego, biomarker ten charakteryzuje się zdolnościami „kardioprotekcyjnymi”, chroni mięsień sercowy przed uszkodzeniami minimalizując obszar ich wystąpienia, zapewnia ochronę miokardium przed jego nadmiernym przerostem oraz procesami zapalnymi, hamując tym samym powstawanie HF [29]. Badania wykazały znaczny wzrost ilości **GDF15** u chorych z HF, a poziom tych zmian był związany ze stopniem jej zaawansowania. Wykazano również, że marker ten charakteryzuje się większą swoistością w odniesieniu do osób z zachowaną frakcją wyrzutową, w porównaniu z chorymi ze zmniejszoną frakcją wyrzutową serca [27].

GDF15 wykorzystywany jest w kardiologii przede wszystkim jako marker prognostyczny niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu [27]. Wzrost stężenia **GDF15** przy braku fizjologicznej syntezy przez komórki sercowe, świadczy o potencjalnej możliwości wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej takiej jak OZW, AML, HF, stabilnej choroby wieńcowej czy zatorowości płucnej [29]. Podwyższony poziom biomarkera zauważono zarówno u chorych z rozpozną chorobą układu sercowo-naczyniowego, jak i u osób, u których choroba dopiero się rozwija, objawiając się pierwszymi symptomami. Na tej podstawie sformułowano wniosek o potencjalnej „długowieczności” osób z niskim stężeniem **GDF15** związanej z niskim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych [1,28]. Zaleta wykorzystania **GDF15** jako niezależnego markera prognostycznego wynika z faktu, że jego oznaczenia dostarczają wiarygodnych wyników w porównaniu do rutynowych markerów diagnostycznych całkowicie swoistych dla miokardium, że istnieje możliwość oznaczenia w krótkim czasie od momentu wystąpienia pierwszych objawów (marker wczesny), że jego stężenie pozostaje niezmiennie do kilkudziesięciu godzin od czasu pojawienia się dolegliwości i nie zależy od kondycji nerek czy innych biomarkerów kardiologicznych [28–30].

Oznaczenia wielomarkerowe **GDF15** wraz z NP lub troponinami znacznie poprawiają zdolności prognostyczne, zwłaszcza u chorych z HF i zatorowością płucną, z powodu innego podłoża (mechanizmu powstawania) zmian stężenia każdego z nich, kwestia ta pozostaje obecnie w fazie szczegółowych badań [29]. **GDF15** nie należy jednak do markerów swoistych dla kardiomiocytów [27,28]. Na podstawie braku swoistości tkankowej biomarkera, niemożliwe jest jednoznaczne określenie jednostki chorobowej, która odpowiada za wzrost jego stężenia [28]. Prowadzone są liczne badania w odniesieniu do oceny skuteczności terapii, u pacjentów cierpiących na HF [27]. Stany (w tym niekardiologiczne), w których zaobserwowano wzrost stężenia **GDF15** przedstawia Tabela 4.

BIOMARKERY MARTWICY

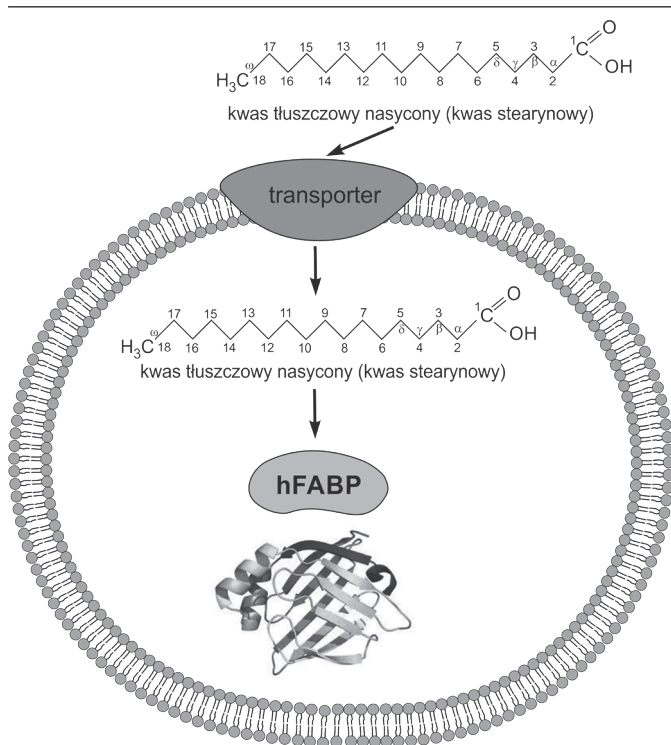
Sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe

Sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe **h-FABP** (ang. *heart fatty acid binding protein*) jest niskocząsteczkowym, cytozolowym białkiem, w głównej mierze występującym w kardiomiocytach. Jego działanie polega na wiązaniu kwasów tłuszczowych w celu zapobiegania ich szkodliwego i

Tabela 4. Czynniki związane ze zwiększeniem stężenia GDF15 – opracowano na podstawie [28].

Czynniki związane ze zwiększonym stężeniem GDF15
Podeszły wiek
Palenie papierosów
Cukrzyca
Czynniki genetyczne
Ostre zapalenie np. sepsa
Przewlekłe zapalenie np. reumatoidalne zapalenie stawów
Niedokrwistość i krwawienia
Choroby naczyniowe
Niewydolność serca
Migotanie przedsionków
Nowotwory
Choroby prowadzące do wyniszczenia organizmu (choroby terminalne)
Przewlekła choroba nerek

nadmiernego gromadzenia się w organizmie człowieka [31] (Ryc.11). Niestety, **h-FABP** nie jest w pełni swoiste dla miokardium, ponieważ jego obecność stwierdzono również w mięśniach szkieletowych, a także w niewielkich ilościach w wątrobie i nerkach [7]. Mimo tego, białko to znalazło zastosowanie jako marker zawału serca, gdyż jest gwałtownie uwalniane w znacznych ilościach podczas jego urazów [1,7]. Szerokie zastosowanie w kardiologii **h-FABP** wynika między innymi z jego wysokiej swoistości tkankowej, niewielkich rozmiarów, dobrej rozpuszczalności w osoczu, dużej ilości białka gromadzącego się w tkankach, oraz szybkości uwalniania **h-FABP** do krwi [31].



Rycina 11. Schemat działania sercowego białka wiążącego kwasy tłuszczowe (hFABP).

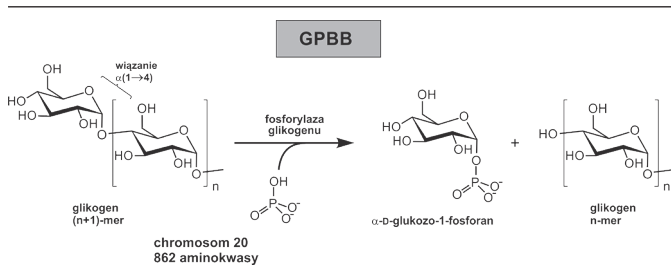
W warunkach stanu fizjologicznego organizmu stężenie biomarkera **h-FABP** w osoczu krwi jest niewielkie, stąd też przekroczenie ustalonej doświadczalnie wartości granicznej – punktu odcięcia, świadczy o możliwości wystąpienia AMI. Jednym z korzystnych aspektów wynikających z zastosowania białka **h-FABP** w kardiologii jest fakt, iż jest zaliczane do bardzo wczesnie pojawiających się w krwioobiegu biomarkerów jest dobrym wskaźnikiem reperfuzji [7] (Tabela 1).

Kolejnym argumentem przemawiającym na korzyść wprowadzenia rutynowych oznaczeń **h-FABP** jest możliwość wykorzystania tego białka jako markera „dorztutu zawału”, ponieważ wzrost jego stężenia jest wówczas znaczenie większy niż u pacjentów, u których wcześniej nie wystąpił stan zawałowy. Dodatkowo, spośród wszystkich dostępnych biomarkerów stosowanych w medycynie, oznaczanie **h-FABP** jest najbardziej wiarygodnym źródłem informacji związanych z potencjalną możliwością wystąpienia AMI. Czułość jego oznaczeń niewątpliwie wyróżnia się na tle pozostałych markerów klinicznych i jest szczególnie wysoka w tak zwanej „złotej godzinie” zawału, czyli po około 0,5 godziny od momentu wystąpienia pierwszych objawów. Powyżej opisane aspekty umożliwiają nie tylko rozpoznanie, ale też wykluczenie schorzenia jakim jest AMI. Dla potwierdzenia słuszności wstępnej diagnozy badanie należy jednak powtórzyć po około 1-2 godzinach [7].

Biomarker **h-FABP** bardzo dobrze sprawdza się również w oznaczeniach wielomarkerowych. Zastosowanie tego białka wraz z rutynowymi oznaczeniami troponin pozwala przede wszystkim na większą czułość diagnostyczną w identyfikacji zawału serca, co pozwala sklasyfikować pacjentów z niskim oraz wysokim ryzykiem AMI i niesie ze sobą ogromne nadzieje na przyszłość z powodu szerokiej dostępności testów [1,7]. **h-FABP** stanowić może również marker prognostyczny, w odniesieniu do ryzyka śmiertelności u pacjentów, po przebyciu OZW, nawet jeżeli nie towarzyszyły temu pozytywne wyniki na obecność cTn. Jedne z najczęściej występujących niepożądanych sytuacji (tuż po pozytywnych wynikach na obecność cTn, czyli rozpoznanej martwicy) następowały przy pozytywnych wynikach **h-FABP**, przy jednoczesnych ujemnych wynikach na obecność troponin – dławica piersiowa, podczas gdy najrządziej występujące zdarzenia występowały u chorych z ujemnymi wartościami dla obu markerów, co jeszcze bardziej przemawia za słusznością oznaczeń **h-FABP** wraz z troponinami [7]. Przy oznaczeniach tego biomarkera należy wziąć pod uwagę możliwość otrzymania fałszywie dodatnich wyników u pacjentów z chorobami nerek, w tym z niewydolnością, gdyż biorą one udział w procesach usuwania białka z organizmu [7]. Dodatkowo, na jego stężenie w osoczu mają wpływ płeć oraz wiek. Wyższe stężenie biomarkera zaobserwowano u mężczyzn, które wzrasta wraz z wiekiem zarówno u mężczyzn jak i u kobiet [31].

Izoenzym fosforylaza glikogenowej

Izoenzym fosforylaza glikogenowej GP-BB (ang. *glycogen phosphorylase isoenzyme*) to enzym uczestniczący w procesie



Rycina 12. Działanie izoenzymu fosforylasy glikogenowej (GPBB).

glikogenolizy (Ryc.12). Na podstawie różnic w występowaniu oraz właściwościach fosforylasy wyodrębniono jej trzy izoenzymy: mózgowo-sercowy (BB), wątrobowy (LL) oraz mięśniowy (MM). Spośród nich, izoenzymy BB oraz MM są najczęściej występującymi izoenzymami w organizmie człowieka [7,32].

Niedotlenienie serca jest przyczyną odwracalnego przewrótka ciągłości błony komórkowej, mogą więc przenikać przez nią niektóre białka komórkowe [11, 33]. Wiąże się to ze wzrostem ilości GP-BB w krwioobiegu, został on zakwalifikowany jako bardzo wczesny kliniczny biomarker martwicy, którego stężenie wzrasta od momentu wystąpienia pierwszych dolegliwości bólowych [7]. W tym samym czasie zazwyczaj wzrost stężenia większości biomarkerów takich jak: cTn, mioglobina czy CK-MB nie jest możliwy do zaobserwowania, w zestawieniu porównawczym wymienionych biomarkerów z białkiem **h-FABP** to ono okazuje się szybszym i bardziej wiarygodnym markerem martwicy [7,20] (Tabela 1). Stężenie GP-BB istotnie zwiększa się u osób z OZW powyżej 3 ng/ml, natomiast za punkt odcięcia, świadczący o możliwości wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowych przyjęto stężenie GP-BB wynoszące około 10 ng/ml [7].

Celem wprowadzenia oraz zastosowania rutynowych oznaczeń GP-BB jest szybsza identyfikacja i klasyfikacja pacjentów z dużym ryzykiem OZW, a także odpowiednio szybki dobór metod terapeutycznych dostosowanych do pacjenta. Udowodniono, iż GP-BB jest również dobrym wskaźnikiem prognostycznym do oceny ryzyka śmiertelności i nawrotu incydentów sercowo-naczyniowych, które mogą być przyczyną ponownych hospitalizacji, jednak swoistość biomarkera jest stosunkowo niska [20].

BIOMARKERY DESTABILIZACJI PŁYTKI MIAŻDŻYCOWEJ

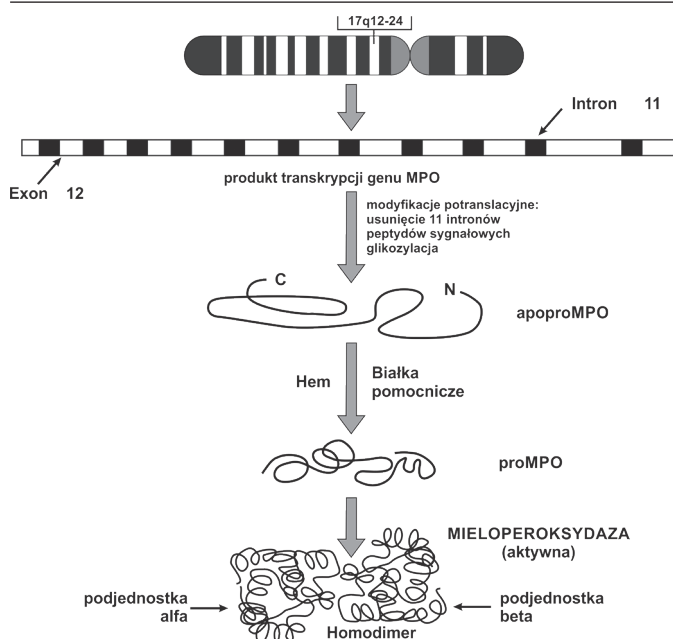
Mieloperoksydaza

Mieloperoksydaza (ang. *myeloperoxidase*, MPO) jest białkowym enzymem, którego grupę prostetyczną stanowi cząsteczka hemu (Ryc.13). MPO produkowana i magazynowana jest w głównej mierze w ziarnistościach granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilów) oraz monocytów [7,33]. Pobudzenie układu immunologicznego na skutek reakcji zapalnej aktywuje leukocyty, które wydzielają enzym MPO. Powstały w konsekwencji peroksydacji jonów chlorkowych produkt - kwas podchloryny, prowadzi do: uszkodzeń ścian tętnicy w miejscu zapalenia, zmniejszenia elastyczności naczynia, utlenienia cząsteczek lipoprotein o niskiej gęstości, LDL (ang. *low-density protein*) i powstania (ox-LDL). Opisana modyfikacja zachodzi także na po-

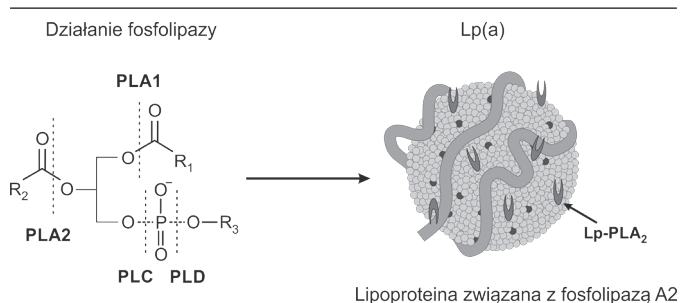
wierzchni komórek śródbłonna, ponieważ MPO jest zdolna do wiązania ze wspomnianymi komórkami, prowadząc do zakłócenia działania NO- tlenku azotu (II), co prowadzi do podwyższenia ciśnienia krwi u chorego [6,33]. Oksydacyjne modyfikacje MPO obejmują także lipoproteiny o wysokiej gęstości, HDL (ang. *high-density protein*) poprzez utlenienie apolipoproteiny A-1 (apoA-1), w wyniku czego powstają niefunkcjonalne cząsteczki HDL, pozbawione właściwości antyaterogennych, co z kolei sprzyja powstawaniu miażdżycy. Opisane zmiany cząsteczek HDL powodują, iż stają się one czynnikami zdolnymi do wywołania reakcji zapalnej [6].

Powyżej opisane zdolności oksydacyjne MPO oraz fakt, że jej obecność wykazano również w blaszce miażdżycowej, gdzie poprzez aktywację szeregu reakcji kaskadowych prowadzi do jej uszkodzeń i sprzyja powstawaniu skrzepu, pozwoliło na klasyfikację MPO jako biomarkera destabilizacji blaszki miażdżycowej, a także biomarkera stresu oksydacyjnego [6,13]. Wykazano, że oznaczenia MPO pozwalają na ocenę ryzyka pacjentów z OZW, nawet jeżeli nie doszło jeszcze do martwicy kardiomiocytów i potwierdzono jej predyspozycję jako markera rokowniczego, zarówno niezależnie jak i w oznaczeniach wielomarkerowych (między innymi z cTn oraz białkiem **CRP**), w związku z ryzykiem AMI, a nawet zgonu z powodu niekorzystnych zdarzeń sercowych [6,7].

Zwiększone stężenie MPO obserwowane jest między innymi u płci męskiej, osób palących oraz pacjentów, u których podwyższony jest również poziom białka **CRP** [13]. Istotnym czynnikiem zwiększonego stężenia MPO we krwi jest również nadciśnienie tętnicze, ponieważ na skutek podwyższonej aktywności neutrofilów oraz monocytów (w stosunku do pacjentów z prawidłowym ciśnieniem), wydzielone zostają duże ilości enzymu, co świadczy o istotnej roli procesów zapalnych w rozwoju nadciśnienia, wpływając tym samym na wzrost stresu oksydacyjnego w naczyniu [33]. Pomimo braku możliwości zastosowania MPO jako



Rycina 13. Schemat ekspresji genu mieloperoksydazy.



Rycina 14. Schemat działania fosfolipazy/ fosfolipaza A2 związana z lipoproteiną (Lp-PLA2).

markera diagnostycznego, niewątpliwie przydatne okazuje się być zastosowanie oznaczeń enzymu w ocenie ryzyka zawału, lub zgonu u pacjentów z OZW, zarówno w krótkim jak i po dłuższym okresie od momentu wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowych. Zalecane jest oznaczanie MPO z równoczesnym wywiadem z chorym, wykonaniem badania EKG oraz oznaczeniem także innych markerów diagnostycznych [6,7].

Fosfolipaza A2 związana z lipoproteiną

Fosfolipaza A2 związana z lipoproteiną (ang. *lipoprotein-associated phospholipase A2*, Lp-PLA2) jest białkowym enzymem wytwarzanym przez komórki limfocytów T, makrofagów oraz mastocytów, hydrolizującym lipoproteiny oraz fosfolipidy związane z błoną komórkową (Ryc.14). Lp-PLA2 jako jedyna z rodziny fosfolipaz do swej funkcjonalności nie wymaga jonów wapnia, a jej aktywność nie dotyczy fosfolipidów pochodzenia naturalnego [6,23]. Główną funkcją Lp-PLA2 jest udział w procesach oksydacyjnych LDL (szczególnie ich form utlenionych, dla których aktywność enzymu jest wysoka), przez co przyczynia się do indukcji procesów miażdżycowych, destabilizacji blaszki miażdżycowej, a ostatecznie do powstania OZW [6]. Zdecydowana większość cząsteczek fosfolipazy A2 występuje w połączeniu z LDL. Fosfolipidy znajdujące się na ich powierzchni utleniają się przez różne enzymy, w tym również przez MPO, dzięki czemu cząsteczki takie mogą być hydrolizowane przez Lp-PLA2. W wyniku tej reakcji powstają utlenione kwasy tłuszczowe oraz lizofosfatydylocholina, które zapoczątkowują kaskadę reakcji zapalnych prowadzących między innymi do aktywacji cytokin prozapalnych, a także makrofagów i leukocytów znajdujących się w blaszce miażdżycowej [6].

Spśród markerów zapalnych Lp-PLA2 jest markerem syntetyzowanym w największej ilości w blaszce miażdżycowej, o największej swoistości w stosunku do zachodzących w niej procesów zapalnych. Badania wykazały również, iż obecność markera Lp-PLA2 w szczególnie wysokim stężeniu zaobserwowano w przypadku uszkodzonej (niestabilnej) blaszki miażdżycowej w porównaniu z blaszką, w której proces miażdżycy dopiero się rozwijał, co jest istotnym etapem badań klinicznych [6].

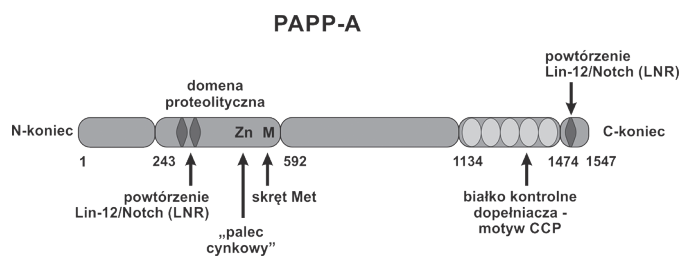
Jednym z ważniejszych odkryć dotyczących potencjalnych możliwości wykorzystania Lp-PLA2 jest zastosowanie jej jako niezależnego markera predykcyjnego niekorzystnych zdarzeń kardiologicznych, szczególnie u pacjentów

po przebyciu OZW, w których zaobserwowano wyższe jej stężenie niż u chorych, u których dotychczas nie wystąpiły niekorzystne zdarzenia układu sercowo-naczyniowego. Równoczesne oznaczenia Lp-PLA2 wraz z białkiem CRP mogą być wykorzystane do predykcji niekorzystnych zdarzeń sercowych, do których zalicza się między innymi AMI, udar, niedrożność naczyń krwionośnych oraz zgon. Bardzo często wzrost stężenia Lp-PLA2, jako jedynego z badanych dotychczas markerów, wiązał się z koniecznością przeprowadzenia zabiegu udroźnienia i poszerzenia naczyń krwionośnych – rewaskularyzacji, co może stanowić cenny punkt odniesienia do trwających badań dotyczących szerszych zastosowań tego markera [23]. Podobnie jak w przypadku MPO zastosowanie oznaczeń Lp-PLA2 jako markera predykcyjnego zarówno w krótkim jak i po dłuższym czasie od momentu wystąpienia pierwszych objawów, pozwalają na ocenę ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowych [6].

Ciążowe białko osocza A

Ciążowe białko osocza A (ang. *pregnancy-associated plasma protein A*, PAPP-A) jest glikoproteiną (metaloproteina zależna od jonów cynkowych) syntetyzowaną przez komórki śródbłonna, fibroblasty, a przede wszystkim łożysko kobiet ciężarnych (Ryc.15). Dotychczas oznaczeń PAPP-A dokonywano u kobiet w ciąży w celu rozpoznania lub wykluczenia zespołu Downa podczas badań prenatalnych [6,23]. Obecnie coraz większą uwagę skupia się na wykorzystaniu PAPP-A jako markera uwalnianego z niestabilnej, uszkodzonej blaszki miażdżycowej [23]. Podwyższone stężenia PAPP-A zaobserwowano u chorych z dławicą piersiową oraz AMI [7]. Ze względu na obecność tego białka w uszkodzonych blaszkach miażdżycowych przyznano mu funkcję markera prognostycznego u pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową oraz z OZW [6]. Wzrost stężenia markera następuje niezależnie od płci, oznaczeń innych biomarkerów martwicy takich jak cTn oraz mimo braku nieprawidłowości w badaniu EKG [6,7].

Możliwość zastosowania PAPP-A jako niezależnego markera jest szczególnie ważne wśród pacjentów, u których zdiagnozowano niestabilną chorobę wieńcową bez zmian martwiczych. Badania potwierdzają znacznie większe stężenie biomarkera w tej grupie aniżeli w grupie odniesienia, którą stanowili pacjenci z chorobą stabilną [7]. Warto również wspomnieć, że struktura cząsteczki, którą zaobserwowano u osób z OZW jest nieco inna niż w przypadku kobiet ciężarnych i składa się z dwóch takich samych podjednostek PAPP-A, które nie są połączone z dwiema cząsteczkami



Rycina 15. Schemat struktury ciążowego białka osocza A (PAPP-A).

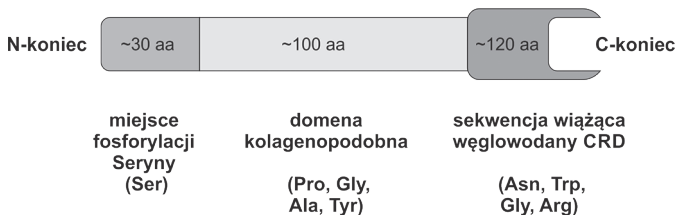
mi centralnego białka zasadowego granulocytów kwasochłonnych – **proMBP** (ang. *eosinophil major basic protein*) [34].

Z punktu widzenia kardiologicznego **PAPP-A** okazuje być nie tylko markerem prognostycznym, ale również rokowniczym [7]. Korzyścią wynikającą z oznaczania tego biomarkera jest jego duża czułość, specyficzność oraz fakt, iż jest on zaliczany do wczesnych markerów diagnostycznych OZW, którego stężenie rośnie zdecydowanie szybciej niż CK-MB czy cTn [1]. Wzrost ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych obserwowanych przy wzroście markera **PAPP-A** przy jednoczesnym braku wzrostu cTn, może utrzymywać się nawet do 6 miesięcy [34]. Zalecane jest oznaczenie białka **PAPP-A**, z równoczesnym oznaczeniem cTn czy NP [7]. Badania prowadzone nad poszerzeniem możliwości wykorzystania **PAPP-A** w kardiologii doprowadziły naukowców do wniosków, iż jego wysokie stężenia mogą być użyteczne również w określaniu ryzyka nawrotu zwężenia tętnicy, czyli tak zwanej restenozy, u pacjentów poddanych wcześniej zabiegowi przezskórnej angioplastyki naczyniowej [23]. Z powodu braku dostatecznych wyników badań białko **PAPP-A** nie zostało zakwalifikowane jako biomarker stosowany do rutynowych oznaczeń pomimo znaczenia jakie odgrywa ono w diagnozowaniu pacjentów z OZW, we wczesnym stadium objawowym bez zmian martwiczych i faktu że pozwala znacznie poprawić rokowania [34].

BIOMARKERY WŁÓKNIENIA I PRZEBUDOWY MIĘŚNIA SERCOWEGO

Galektyna 3

Galektyna 3 (**Gal-3**, ang. *galectin-3*) jest białkiem z rodziny lektyn, kodowanym przez gen *LGALS3*, mającym zdolność do tworzenia wiązań z cząsteczkami beta-galaktozydów [35]. Posiada dwie domeny: N-końcową (fosforylującą) oraz C-końcową, w obrębie której znajduje się sekwencja umożliwiająca tworzenie wiązań z węglowodanami- CRD (ang. *carbohydrate recognition domain*, Ryc.16). Sekwencja ta sprawia, iż cząsteczka **Gal-3** wiązać może wiele innych ligandów: białka glikozylowane i nieglikozylowane, receptory powierzchniowe komórek oraz zewnątrzkomórkowe, np. cząsteczki kolagenu [36]. Miejszem występowania **Gal-3** jest przestrzeń cytoplazmatyczna, jej niewielkie ilości znajdują się w jądrze komórkowym czy mitochondriach. Nasiloną ekspresję galektyny-3 zaobserwowano w komórkach zaangażowanych w procesy zapalne oraz włóknienia (makrofagi, komórki tuczne, fibroblasty, granulocyty obojętnochłonne (neutrofile), granulocyty kwasochłonne (eozynofile), komórki dendrytyczne, nabłonkowe i nowotworowe) [27,36]. Największą zawartość **Gal-3** stwierdzono w płucach, żołądku, jajnikach, śledzionie, nadnerczach, natomiast jej mniejsze ilości występują w sercu, wątrobie,



Rycina 16. Struktura monomeru Galektyny 3.

mózgu, trzustce oraz nerkach [36]. Białko to ma zdolność do przenikania na drodze ektocytozy do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, gdzie w wyniku oddziaływań międzycząsteczkowych wpływa na proliferację komórkową, adhezję, apoptozę, angiogenezę, aktywację limfocytów czy przerzutowanie nowotworowe [27,36].

Zarówno procesy zapalne jak i inne czynniki uszkodzające miokardium stymulują układ immunologiczny do aktywacji komórek (makrofagów), co prowadzi do zjawiska przebudowy – remodelingu – mięśnia sercowego. Zmiana kształtu, a jednocześnie rozrost ścian mięśnia sercowego, nieadekwatny do ilości naczyń krwionośnych (angiogenezy), utrudnia przepływ krwi oraz metabolizm kardiomyocytów, co ostatecznie prowadzi do rozwoju niewydolności serca [36]. Na skutek aktywacji makrofagów dochodzi do wzmożonych podziałów komórkowych fibroblastów mięśnia sercowego, powodując nasilenie wytwarzania białek związanych z macierzą pozakomórkową, wśród których najważniejszą rolę w włóknieniu serca odgrywa kolagen typu I [27]. Zaburzenia równowagi między zawartością kolagenu I i III typu, prowadzą do nasilenia procesów „sztywnienia mięśnia sercowego”, a także zaburzeń czynności skurczowych i rozkurczowych serca, oraz jego włóknienia tym samym zwiększając ryzyko HF [35,36]. Stężenie **Gal-3** wzrasta wraz z progresją choroby, natomiast u osób zdrowych stężenie tego biomarkera jest bardzo małe [27]. W związku z tym sformułowano wniosek, iż galektyna 3 jest nie tylko biomarkerem świadczącym o procesach włóknienia miokardium, ale bierze też udział w patogenezie niefizjologicznych zmian mięśnia sercowego [35].

Biorąc pod uwagę oznaczenia **Gal-3** jako markera do rutynowych badań w związku z jego zdolnością inicjacji HF opracowywane są metody, dzięki którym zastosowanie inhibicji markera, będzie skutecznie wykorzystywane u pacjentów z podejrzeniem niewydolności, zwłaszcza w fazie bezobjawowej [35,36]. Potwierdzono, że związek Ac-SDKP (N-acetylo-serylo-aspartylo-lizylo-prolina) chroni przed zapoczątkowaniem procesów remodelingu miokardium przez **Gal-3**, a także przed możliwością rozwoju HF. Trwają pierwsze badania nad zastosowaniem potencjalnych inhibitorów galektyny 3, jakimi są modyfikowane pektyny cytrusowe, w celu zapobiegania rozwojowi HF u osób z nadciśnieniem tętniczym [36].

Biomarker **Gal-3** znalazł zastosowanie także jako marker prognostyczny u pacjentów znajdujących się w różnym stadium HF. Chorzy, u których dokonano, z odpowiednim odstępstwem czasowym, kolejnego pomiaru **Gal-3** i u których wystąpiły zwiększone wartości jej stężenia (w porównaniu do pierwszego pomiaru), lub też ze stężeniem wykraczającym poza ustaloną wartość graniczną, są dużo bardziej narażeni na ponowne hospitalizacje, a nawet zgon z powodu niewydolności serca. Zwiększone stężenie **Gal-3** występuje także u osób z cukrzycą, nadciśnieniem, migotaniem przedsionków czy otyłością, u osób, u których występuje większe ryzyko rozwoju niewydolności serca pomimo zachowanej frakcji wyrzutowej – HFpEF (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*) – w grupach tych **Gal-3** spełnia funkcje markera prognostycznego [27]. Dodatkowo, w oznaczeniach wielomarkerowych z **NT-proBNP**, które znacznie popra-

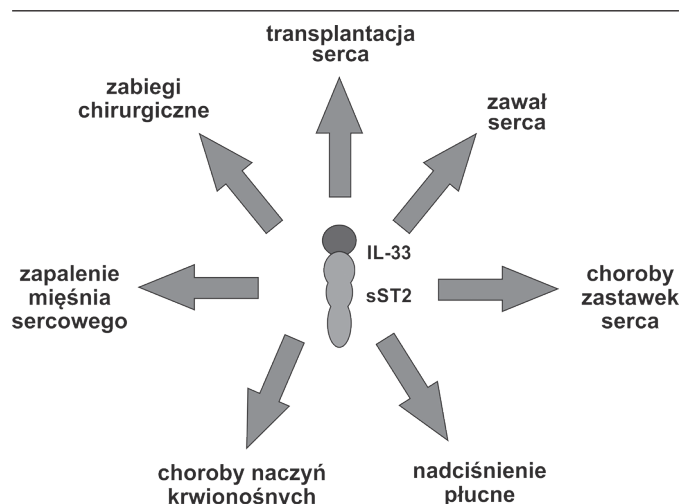
wiąją zdolności predykcyjne, Gal-3 okazała się lepszym czynnikiem prognostycznym w prognozach krótkoterminowych z powodu większej stabilności oraz odporności na stan przeciążenia serca [5,27]. Ustalono, iż wielokrotnie powtarzane oznaczenia tego biomarkera są bardziej wiarygodnym i dokładniejszym czynnikiem predykcyjnym niż pojedynczy pomiar [27]. Badania Gal-3 potwierdzają, że może ona także pełnić funkcję w tworzeniu oraz destabilizacji i uszkodzeniu blaszek miażdżycowych, jednak rola ta wymaga dalszej weryfikacji [1].

Niestety, zwiększone stężenie Gal-3 związane z włóknieniem zaobserwowano także w marskości wątroby czy włóknieniu nerek [36]. Ponadto często występujące jednocześnie HF oraz dysfunkcje nerek zaburzają otrzymanie wiarygodnych wyników i mogą raczej świadczyć o procesach włóknienia nerek niż o dysfunkcji serca [35]. Badania przeprowadzane w tej dziedzinie są jednak niejednoznaczne, ponieważ w grupie chorych z HFpEF oraz HFrEF (pacjenci ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, ang. *heart failure with reduced ejection fraction*), biomarker stanowił niezależny czynnik predykcyjny powtórnej hospitalizacji lub zgonu bez względu na stan fizjologiczny nerek [27]. Obecny niedobór wystarczających informacji na temat Gal-3 w leczeniu ostrej i przewlekłej postaci HF, nie pozwalają na włączenie oznaczeń tego markera do rutynowych badań klinicznych [37].

Białko ST-2

Białko ST-2, zwane inaczej rozpuszczalnym receptorem dla interleukiny z rodziny ST-2 (ang. *soluble interleukin-1 receptor family member ST2*) [7], jest jednym z białek należących do receptorów Toll wiążących interleukinę 1 [27]. Wiadomo dziś, że białko to kojarzone wyłącznie z przebiegiem procesów zapalnych lub immunologicznych, jest ważnym czynnikiem aktywowanym poprzez uszkodzenie lub niedokrwienie kardiomiocytów. Ligandem dla białka ST-2 jest interleukina 33, (IL-33, ang. *interleukin 33*), a kompleks utworzony przez wiązanie wspomnianego liganda z rozpuszczalną formą białka ST-2 spełnia ważne funkcje protekcyjne mięśnia sercowego [38] (Ryc.17).

Wyróżniono dwie ważne - z punktu widzenia medycznego - izoformy białka ST-2, do których należą: forma przelbionowa ST-2L (ang. *ST-2 ligand*) oraz forma rozpuszczalna we krwi sST-2 (ang. *soluble ST-2*), różniące się między sobą miejscem występowania oraz funkcją, a ich równowaga w organizmie warunkuje prawidłową fizjologię. Forma ST-2L znajduje się głównie na powierzchni komórek biorących udział w procesach zapalnych, dzięki czemu uczestniczy pośrednio we wzmacnianiu reakcji odpornościowej limfocytów. Rozpuszczalna frakcja białka ST-2 jest z kolei uwalniana przez wzrastające fibroblasty, a także cytokiny prozapalne, do których należą czynnik martwicy nowotworów alfa, czy IL-6. Fizjologiczna rola kompleksu IL-33/ST-2L, polega na ochronie mięśnia sercowego przed możliwością jego przerostu lub procesami włóknienia. Poprawna czynność tego kompleksu często zostaje zakłócona, a nawet przerwana na skutek antagonistycznego działania izoformy sST-2, która blokuje możliwość jego tworzenia się, dlatego zwana jest inaczej „receptorem pułapką”. Konsekwencją zwiększonego stężenia sST-2 jest zapoczątkowanie proce-



Rycina 17. Patofizjologia rozpuszczalnego receptora dla interleukiny z rodziny ST-2 białka (sST-2).

sów włóknienia miokardium a także stresu hemodynamicznego [27,38].

Udział białka ST-2 w procesach zapalnych oraz uszkodzenia kardiomiocytów, w wyniku których dochodzi do wzrostu jego stężenia oraz remodelingu serca, świadczą o możliwości jego wykorzystania jako biomarkera włóknienia oraz przebudowy mięśnia sercowego, zwłaszcza leżącego u podstaw rozwoju niewydolności serca [27]. Mechanizm działania ST-2 polega na tym, iż przy uszkodzeniach mechanicznych fibroblastów oraz komórek budujących miokardium, do krwi uwolnione zostają duże ilości IL-33, które indukują ekspresję obu izoform białka ST-2. Utworzenie kompleksu IL-33/ST-2L zapobiega niepożądanym mechanizmom remodelingu serca, poprzez uniemożliwienie aktywacji aminokatecholowych oraz angiotensyny II, które są odpowiedzialne za rozpoczęcie procesów przebudowy mięśnia sercowego na skutek indukcji czynnika transkrypcyjnego κB (NF- κB ang. *nuclear factor κB*), czy kinaz aktywowanych mitogenami MAPK (ang. *mitogen-activated protein kinase*). Podwyższone stężenie frakcji sST-2, utrudniającej powstawanie wiązania między interleukiną 33 a frakcją przelbionową, jest przyczyną rozwoju choroby niedokrwiennej serca [27]. Badania wykazały, iż u pacjentów oddziału ratunkowego z silną dusznością i podejrzeniem HF stężeniowa wartość frakcji rozpuszczalnej białka - sST-2 - była znacznie wyższa w porównaniu z chorymi, u których duszności były przyczyną schorzeń niekardiologicznych [38].

Białko ST-2 spełnia także rolę biomarkera rokowniczego, pomagając w ocenie ryzyka wystąpienia ponownych hospitalizacji z powodu progresji HF, a także zgonu w analizie długookresowej, przy czym im wyższe stężenie biomarkera, tym większe ryzyko wspomnianych zdarzeń [10,27]. Wyniki te otrzymano u pacjentów z dysfunkcją lewej komory lub też obniżoną zdolnością wyrzutową zarówno prawej jak i lewej komory (HFrEF) [27]. Najkorzystniejsze w ocenie stratyfikacji ryzyka wystąpienia HF, okazują się być oznaczenia wielomarkerowe białka ST-2 wraz z NT-proBNP, które do tej pory pozostają kluczowymi markerami w diagnostyce tego schorzenia. Równoczesne oznaczenia dwóch wspomnianych markerów, których stężenia były wyraźnie

zwiększone, związane były z 40% śmiertelnością wśród pacjentów z HF, w przeciągu jednego roku [27].

Ogromną zaletą oznaczeń **ST-2**, w przeciwieństwie do **NT-proBNP**, jest jego niezależność od wieku, wskaźnika masy ciała pacjenta – BMI (*ang. body mass index*), funkcji nerek, a także stanu migotania przedsionków czy niedokrwienia mięśnia sercowego [5,38]. Dodatkowo, oznaczenia **ST-2** dostarczają informacji prognostycznych na temat zdrowia pacjenta, niezależnie od oznaczeń innych biomarkerów klinicznych czy też badań ultrasonokardiograficznych [29]. Wysokie stężenie frakcji **sST-2** pomimo niskiej wartości **NT-proBNP**, ma wpływ na klasyfikację pacjentów do konkretnej (w zależności od wartości stężenia) klasy ryzyka, jednak w przypadku niskiego stężenia **ST-2** przy jednoczesnym wysokim stężeniu NP chorych klasyfikuje się do grupy pacjentów z niewielkim ryzykiem zgonu lub ponownych hospitalizacji, w odniesieniu do analizy okolorocznej [38]. Należy mieć na uwadze, że wyższe stężenia **ST-2** niekiedy występować mogą u mężczyzn, osób z cukrzycą i/lub nadciśnieniem, a także pacjentów w podeszłym wieku [13]. Wyższe stężenia tego białka zaobserwowano również przy rozpoznaniu AMI (w obserwacji krótkoterminowej) w wyniku remodelingu mięśnia sercowego [5,39]. Wykonano zestawienie dwóch nowych biomarkerów włóknienia mięśnia sercowego – galektyny 3 oraz białka **ST-2** i na tej podstawie dokonano oceny białka **ST-2** jako lepszego markera prognostycznego [5], zwłaszcza w ocenie długookresowej (Tabela 5).

Mimo wielu zalet wynikających z wykorzystania **ST-2** jako biomarkera włóknienia, wciąż niejasne pozostają kwestie przydatności jego oznaczeń u chorych z zachowaną frakcją wyrzutową komory (HFpEF) [27]. Dodatkowo białko nie może być stosowane jako niezależny marker diagnostyczny wstrząsu kardiogenego lub ostrej postaci niewydolności serca, ponieważ jego wysokie stężenia obserwowane są także w innych chorobach o podłożu włóknienia, a także w chorobach nowotworowych i sepsie [10]. Obecnie słusność zastosowania białka, jako markera użytecznego w rutynowych oznaczeniach klinicznych jest w trakcie szczegółowych badań [38].

mikroRNA

mikroRNA (miRNA) są endogennymi, jednoniciowymi, niekodującymi cząsteczkami kwasu rybonukleinowego, zbudowane są zwykle z 18-23 nukleotydów [27]. Odpowiadają za procesy regulacji ekspresji genów, tuż po zakończonym procesie transkrypcyjnym. Ostatecznie poprzez wiązanie miRNA z komplementarnymi sekwencjami znajdującymi się w łańcuchu matrycowego RNA (mRNA) doprowadzają najczęściej do degradacji tej cząsteczki, a w następstwie do hamowania procesów wytwarzania danego białka. Działania te pozwalają przypisać miRNA funkcję w wielu procesach zachodzących w ludzkim organizmie: w przekazywaniu sygnałów między komórkami, różnicowaniu komórkowym, proliferacji, starzeniu się komórek, a także w procesie apoptozy. Dotychczas odkryto około 2500 rodzajów cząsteczek mikroRNA, a każda z nich wpływa na jeden lub kilka określonych genów jednocześnie, jednakże ekspresja danego genu może być regulowana przez wiele różnych typów miRNA (Ryc. 18). Miejscami występowania cząsteczek mikroRNA są przede wszystkim płyny ustrojowe takie jak surowica krwi, osocze oraz mocz, a także przestrzenie wewnątrzkomórkowe i międzykomórkowe [35,40].

Potwierdzono rolę poszczególnych rodzajów cząsteczek mikroRNA jako biomarkerów włóknienia i przebudowy mięśnia sercowego, których ilość wzrasta w odpowiedzi na niekorzystne zdarzenia sercowe, zwłaszcza AMI, niedokrwienie oraz HF, u podstawy rozwoju której leżą procesy włóknienia [1,27]. Cząsteczki miRNA, których oznaczenie jest przydatne przy rozpoznaniu HF to: miR-21, miR-24, miR-29, miR-30 oraz miR-133a, ze szczególną przydatnością miR-21 oraz miR-29 [35]. Wykazano, iż zwiększona ekspresja miR-21 wpływa na hamowanie procesu apoptozy komórek tkanki łącznej właściwej – fibroblastów, przez co wykazują one wzmożoną aktywność, a ostatecznie prowadzą do zapoczątkowania procesów włóknienia miokardium. Ponadto w grupie chorych ze zwężeniem tętnic, a także nadciśnieniem tętniczym, obserwowano wyższe poziomy miR-21 zarówno w osoczu jak i tkankach. Ponadto stwierdzono, iż miR-21 jest najaktywniejszym spośród miRNA zaangażowanym w procesy przebudowy oraz włóknienia mięśnia sercowego [35,41].

Tabela 5. Porównanie galektyny-3 i białka ST-2- opracowano na podstawie [27].

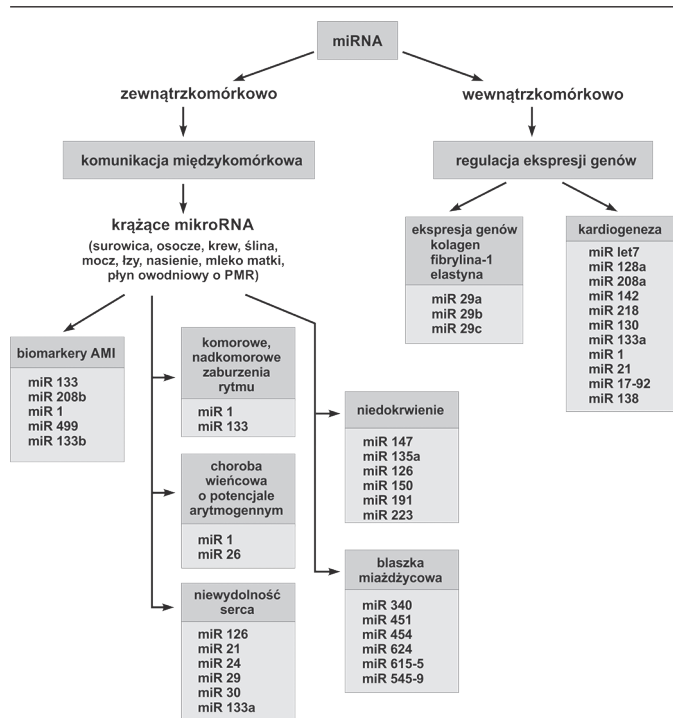
Parametr	Galektyna 3	Białko ST-2
Pochodzenie	Rodzina białek lektynowych wiążących beta-galaktozydy	Rodzina receptorów Toll związanych z interleukiną 1
Postać	Budowa dwudomenowa: C-końcowa (kolagenopodobna) i N-końcowa (fosforylująca)	Zbudowane z dwóch izoform: przezbłonowej (ST-2L) oraz rozpuszczalnej (sST-2)
Źródło	Makrofagi i komórki tkanki łącznej właściwej-fibroblasty	Komórki biorące udział w reakcji zapalnej, komórki śródbłonna, komórki serca- kardiomiocyty
Funkcja	Dojrzewanie komórek zapalnych, procesy apoptozy, adhezji, sygnalizacji komórkowej	Wzmaganie odpowiedzi immunologicznej limfocytów
Wzrost stężenia	Pobudzenie neurohormonalne, stres oksydacyjny, stany zapalne, niedokrwienie mięśnia sercowego	Stany zapalne, niedokrwienie mięśnia sercowego, stres hemodynamiczny
Czynniki wpływające na stężenie	Stężenie rośnie wraz ze wzrostem procesów włóknienia	Mało zależne od wieku, płci, BMI, funkcjonalności nerek, migotania przedsionków
Mechanizm patofizjologiczny	Procesy włóknienia i przebudowy mięśnia sercowego	
Przydatność diagnostyczna w HF	Wczesne rozpoznanie niewydolności serca	
Przydatność prognostyczna w HF	Wysoka możliwości oceny ryzyka ponownej hospitalizacji lub zgonu z powodu HF	

Rodzina cząsteczek mi-R29, do których należą miR-29a, miR-29b oraz miR-29c, odpowiada z kolei za wprowadzenie zmian w ekspresji genów odpowiadających za produkcję kolagenu I i III typu, fibryliny 1 oraz elastyny, a hamowanie ekspresji miR-29 powoduje nasilenie produkcji kolagenu co przyczynia się do niekorzystnej przebudowy serca, oraz rozwoju HF [35]. Badania świadczą o potencjalnej roli miR-147 oraz miR-135a jako biomarkerów przydatnych w diagnostyce niedokrwienia serca, których ekspresja nasila się u osób z wyraźnymi objawami tej choroby a przyczyną tych zmian jest udział wymienionych miRNA w sygnalizacji międzykomórkowej w trakcie niedokrwienia, za pomocą kadheryn lub czynnika indukowanego hipoksją (HIF, ang. *hypoxia-inducible factor*). U pacjentów z niestabilną dławicą piersiową zaobserwowano także wzrost ekspresji miR-198 (w przeciwieństwie do pacjentów z grupy kontrolnej chorych ze stabilną dławicą piersiową), co może sugerować potencjalną rolę tej cząsteczki w określaniu ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego [40].

Dużą rolę w powstawaniu choroby niedokrwiennej serca mają również procesy aglutynacji płytek krwi, prowadzące do powstania skrzepu w niestabilnej blaszce miażdżycowej i jej pęknięcie. W opisanych zjawiskach udowodniono zwiększone stężenie: miR-340, miR-451, miR-454, miR-624, miR-615-5 oraz miR-545-9, co świadczy o możliwości wykorzystania wymienionych markerów do stratyfikacji pacjentów z tą chorobą. Badania porównawcze prowadzone między grupą chorych przyjmujących leki przeciwplatekcyjne (aspirynę), którym stopniowo zwiększano dawkę leku lub włączano inny lek przeciwplatekowy, a grupą kontrolną pacjentów (nie przyjmujących leków) – potwierdzają udział cząsteczek miR-126, miR-150, miR-191 oraz miR-223 w hamowaniu procesu agregacji płytek sprzyjającego rozwojowi choroby niedokrwiennej, co pozwala odpowiednio dopasować lek, pamiętając, iż zbyt duże hamowanie aktywności płytek może doprowadzić do poważnych krwotoków [40].

W rozpoznaniu AMI pomocne okazały się być oznaczenia: miR-1 oraz miR-133a, występujących w mięśniu sercowym, gdzie odpowiadają za rozwój i prawidłowy wzrost i różnicowanie się kardiomiocytów, oraz w mięśniach szkieletowych. Udział miR-1 oraz miR-133a opisano również w regulacji procesów prowadzących do nadmiernego przerostu serca, związanych z rozwojem HF [1]. Poziom wzrostu ich stężenia zależy od czasu trwania niedokrwienia mięśnia sercowego, którego następstwem jest stan zawałowy [40]. Trwające badania nad dynamiką zmiany stężenia tych mikroRNA są jednak rozbieżne. Wyniki jednych badań ujawniają wzrost stężenia obu cząsteczek miRNA u pacjentów z AMI (niezależnie od dokładnej lokalizacji zawału), natomiast inne badania dostarczają informacji o obniżonej ekspresji miR-1 oraz miR-133a w stadium pozawałowym [1,40]. Dodatkowo miR-133a znalazł zastosowanie jako biomarker śmierci komórek sercowych, natomiast oznaczenia miR-1 przydatne są w odróżnieniu AMI od innych chorób sercowych takich jak dusznica bolesna [1,41].

Kolejną grupą ważnych jako markerów mikroRNA są miR-208b oraz miR-499, których ekspresję zaobserwowano tylko i wyłącznie w komórkach sercowych. AMI jest stanem



Rycina 18. Wybrane mikroRNA jako biomarkery zaangażowane w procesy ekspresji genów, kardiogenezy i patofizjologii.

przyczyniającym się do nadekspresji obu biomarkerów, a przez to znacznego wzrostu ich stężenia, w porównaniu z pacjentami bez rozpoznania zawału. Oznaczenie to jest szczególnie ważne w odniesieniu do oceny rokowania u chorych z wadą lewej komory serca, występującej po AMI. Stwierdzono, że większą czułością diagnostyczną charakteryzuje się miR-499 [1]. Obecnie kładzie się duży nacisk na wykonywanie kolejnych badań w celu określenia potencjalnej roli cząsteczek mikroRNA jako biomarkerów w rozwoju różnych chorób kardiologicznych, głównie przez wzgląd na ich wysoką stabilność oraz na prostotę ich pozyskania i oznaczania u człowieka [35]. Ich stężenie wyraźnie wzrasta u chorych z niewydolnością serca na tle przewlekłym, w porównaniu z osobami zdrowymi, bądź u których wystąpiły objawy duszności, ale nie zdiagnozowano HF[27].

MARKER EPIGENETYCZNY

5-Hydroksymetylocytozyna

5-hydroksymetylocytozyna (5hmC, ang. *5-hydroxymethylcytosine*) jest zmodyfikowaną, stabilną pochodną cytozyny występującą w DNA (ang. *deoxyribonucleic acid*) ssaków [42], powstaje na skutek hydroksylacji 5-metylocytozyny do 5-hydroksymetylocytozyny, zachodzącej przy udziale białek translokacyjnych z rodziny TET (ang. *ten-eleven translocation*) [43] (Ryc. 19). 5hmC odgrywa rolę w procesie regulacji ekspresji genów oraz demetylacji materiału genetycznego, stąd też przez długi czas prowadzono badania pod kątem wykorzystania oznaczeń 5hmC w chorobach nowotworowych, miażdżycy oraz chorobach neurodegeneracyjnych [42,43]. Najwyższe stężenia 5hmC zaobserwowano w OUN (ośrodkowym układzie nerwowym) oraz w embrionalnych komórkach macierzystych, nieco niższy jej poziom wykazano w nerkach oraz sercu a najniższe stężenie w wątrobie [42].

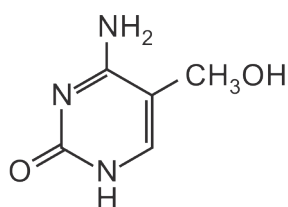
Najnowsze wyniki badań potwierdzają że 5hmC może być skutecznie stosowana także w dziedzinie kardiologii [43]. Wykazano, iż biomarker 5hmC związany z pozakomórkowym, krążącym we krwi DNA (cfDNA, ang. *cell-free DNA*) może być z powodzeniem wykorzystywany jako marker diagnostyczny, a zarazem prognostyczny choroby wieńcowej. Zastosowanie to wynika głównie ze zmiany fenotypu komórek budujących naczynia krwionośne oraz komórek śródbłonna, spowodowanego modyfikacjami epigenetycznymi. Wykazano również, że cfDNA krążący we krwi, zawierający genomowe DNA pochodzące z komórek obumierających, może zawierać także martwe komórki sercowe, powstające na przykład w AMI, sepsie czy wstrząsie septycznym [43].

W celu określenia stężenia 5hmC w różnych stanach klinicznych przeprowadzono badania w trzech grupach pacjentów: 1- bez zmian miażdżycowych z bólem w klatce piersiowej, 2- ze stabilną chorobą wieńcową, 3- z bólem wieńcowym oraz podwyższonym stężeniem innych biomarkerów (cTn, CK-MB), u których podejrzewano AMI. Spośród nich najniższy poziom 5hmC w cfDNA oznaczono u pacjentów trzeciej grupy, w pozostałych dwóch grupach stężenie biomarkera nie wykazało znaczących różnic. Udowodniono, iż poziom biomarkera różni się w zależności od ekspresji konkretnych genów, spośród których jedne wykazywały zwiększoną (geny związane z apoptozą i wieloma różnymi szlakami sygnałowymi), a inne zmniejszoną ekspresję (geny szlaków metabolicznych, skurczu mięśnia sercowego, degradacji kwasów tłuszczowych). Biomarker 5hmC może więc być skutecznie stosowany w celu odróżnienia pacjentów z chorobą wieńcową od osób zdrowych (lub z bólem pochodzenia niesercowego). 5hmC związana z cfDNA może być również wykorzystana do testów wysokiej czułości oraz swoistości wykonywanych w celu diagnostyki chorób wieńcowych, a także jako marker predykcyjny, którego oznaczanie może zapobiec powstawaniu AMI (potencjał przewidywania niekorzystnych zjawisk sercowych takich jak zawał serca jest wyższy w przypadku 5-hydroksymetylocytozyny, niż na przykład cTnI oraz CK-MB) [43]. Niestety wyniki fałszywie dodatnie mogą pojawić się u osób z cukrzycą, palących papierosy, nadmiernie spożywających alkohol oraz u osób starszych [43].

BIOMARKER NASILENIA PROCESÓW MIAŻDŻYCOWYCH

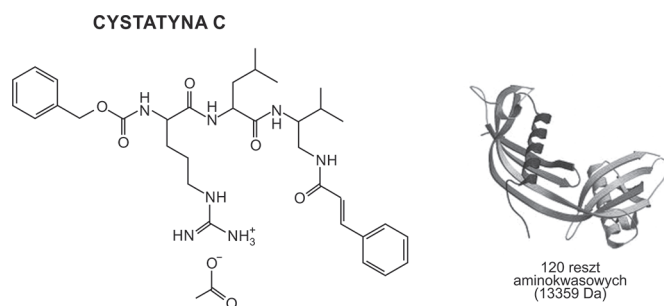
Cystatyna C

Cystatyna C jest niskocząsteczkowym endogennym białkiem z rodziny kompetycyjnych inhibitorów lizosomalnej



5-hydroksymetylocytozyna
(występuje u człowieka)

Rycina 19. Struktura 5-hydroksymetylocytozyny (5-HMC).



Rycina 20. Struktura Cystatyny C-N końcowy fragment (Cystoep1).

proteazy cysteinowej, wytwarzanym ze względnie stałą szybkością we wszystkich komórkach jądrazstych organizmu [6] (Ryc.20). Ostatnie badania potwierdzają doniesienia, że cystatyna C jest skuteczniejszym wskaźnikiem funkcjonalności nerek w porównaniu do rutynowych oznaczeń kreatyniny, ponieważ na wiarygodność wyników jej oznaczeń nie wpływa między innymi masa mięśniowa, wiek oraz płeć a ostateczny poziom biomarkera w surowicy krwi zależy od wskaźnika filtracji kłębuszkowej GFR (ang. *glomerular filtration rate*) [3,6].

Z uwagi na fakt, że choroby nerek są niezależnym czynnikiem prowadzącym do rozwoju niepożądanych zdarzeń sercowych u chorych z HF, uznano iż cystatyna C może być cennym parametrem diagnostycznym. Potwierdzono, że nawet u osób z niewielkimi zaburzeniami funkcjonowania nerek jej podwyższone poziomy mogą mieć istotne znaczenie dla rozwoju chorób o podłożu sercowo-naczyniowym [6,44]. Liczne badania pozwoliły na zakwalifikowanie cystatyny C zarówno jako biomarkera niewydolności nerek (we wczesnym stadium) jak i biomarkera niekorzystnych zjawisk sercowo-naczyniowych [45].

Badania prowadzone w dwóch grupach pacjentów: z chorobą wieńcową oraz bez jej rozpoznania (stanowiących grupę kontrolną) dostarczyły informacji na temat zależności między wzrostem ilości cystatyny C a większym ryzykiem wystąpienia chorób wieńcowych, w tym nasilenia procesów miażdżycowych. Podwyższone stężenie biomarkera może świadczyć o zwiększonym ryzyku wystąpienia chorób takich jak OZW, AMI oraz stabilnej choroby wieńcowej, a im wyższe stężenie cystatyny C, tym prawdopodobnie cięższy przebieg danej choroby i wyższa śmiertelność [45]. Zwiększone poziomy cystatyny C w wymienionych jednostkach chorobowych są prawdopodobnie także przyczyną powstania stanu zapalnego, prowadzącego do zwiększonej syntezy białka CRP, a także katepsyn (indukowanych przez cytokiny prozapalne, w odpowiedzi na czynniki sprzyjające powstawaniu miażdżycy), przy tym cystatyna C jest jednocześnie inhibitorem uwolnionych katepsyn [6]. Pomimo nie do końca wyjaśnionego mechanizmu wpływu cystatyny C na patogenezę choroby wieńcowej, uważa się że wpływ czynników aterogennych na jej zwiększone stężenie jest czynnikiem pozwalającym na ocenę ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej, poprzez między innymi nasilenie procesów miażdżycowych [45].

PODSUMOWANIE I PERSPEKTYWY BADAŃ

Odkrycia biochemicznych markerów dysfunkcji mięśnia sercowego umożliwiają skuteczne przeciwdziałanie niepożądanym zdarzeniom sercowym, ale ChUK wciąż pozostają w czołówce zachorowalności i śmiertelności. Troponiny i peptydy natriuretyczne są rutynowymi narzędziami diagnostycznymi, tzw. „złotym standardem”, ale badania nad nowymi biomarkerami klinicznymi dostarczają obiecujących wyników, co mogłoby zastąpić dotychczas stosowane markery. Spośród najnowszych biomarkerów największy potencjał we wczesnym wykrywaniu i stratyfikacji pacjentów z niepożądanymi incydentami sercowymi, według opinii naukowców wykazują białka **h-FABP**, **ST-2** oraz cystatyna C. Wynika to głównie z łatwego sposobu ich oznaczania, krótkiego czasu od momentu wystąpienia pierwszych objawów do momentu, w którym obserwowany jest wzrost ich stężenia, a także wysokiej czułości, swoistości i wiarygodności w badaniach klinicznych. Markery takie jak galektyna 3 i mikro RNA, pomimo obiecujących wyników, wciąż pozostają w fazie badań. Naukowcy wciąż poszukują nowych biomarkerów, aby udoskonalić metody diagnostyczne i wydłużyć czas życia osób z podejrzeniem chorób sercowo-naczyniowych. Przyszłe kierunki rozwoju diagnostyki biomarkerów to zdecydowanie prowadzenie rutynowych oznaczeń wielomarkerowych, testy point-of-care oraz wykorzystanie AI w analizie danych laboratoryjnych.

PIŚMIENNICTWO

1. Wang X-Y, Zhang F, Zhang C, Zheng LR, Yang J (2020) The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *BioMed Res Int* 2020:2018035. <https://doi.org/10.1155/2020/2018035>
2. Undas A, Podolec P, Kopeć G, Pająk A, Gąsior Z, Małecki M, Pasowicz M, Rynkiewicz A, Torbicki A, Zdrojewski T, Czarnańska D, Drygas W, Godycki-Ćwirko M, Kozek E, Naruszewicz M, Opala G, Stańczyk J, Sieradzki J (2007) Polish Forum for Prevention Guidelines on the so-called new cardiovascular risk factors and markers, which have a potentially significant role in the strategy for the prevention of cardiovascular diseases. *Pol Heart J Kardiologia Pol* 65:1396-1398. <https://doi.org/10.33963/v.kp.81082>
3. Załęska-Kocięcka M, Konopka A (2011) Markery biochemiczne w stanach nagłych-które u kogo? *Kardiologia Po Dyplomie* 10:60-69
4. Stępień E, Śnieżek-Maciejewska M, Szajna-Zych M, Sadowski J (2002) Biochemiczne markery niedokrwienia mięśnia sercowego w diagnostyce okołoperacyjnego uszkodzenia serca. *Forum Kardiologów* 7:135-142
5. Berezin AE, Berezin AA (2020) Adverse Cardiac Remodelling after Acute Myocardial Infarction: Old and New Biomarkers. *Dis Markers* 2020:1-21. <https://doi.org/10.1155/2020/1215802>
6. Sitkiewicz D (2011) Rola medycyny laboratoryjnej w kardiologii klinicznej: biomarkery sercowe AD 2011. *Przegląd Med Lab* 1:1-32
7. Wraga M, Figiel E, Kasprzak JD (2010) Markery niedokrwienia i martwicy mięśnia sercowego – stan obecny i perspektywy na przyszłość. *Kardiologia Po Dyplomie* 9:55-73
8. Piechota W (2010) Testy troponinowe o wysokiej czułości- wcześniejsze i precyzyjniejsze wykrywanie martwicy kardiomiocytów. *Kardiologia Po Dyplomie* 9:55-64
9. Dembińska-Kieć A, Naskalski JW, Kieć-Wilk B, Dubiel J (2022) Niedokrwienie i zawał mięśnia sercowego. W: Dembińska-Kieć A, Naskalski JW, Solnica B (red) Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej, Wydanie 5. Edra Urban & Partner, Wrocław, str. 623-653
10. Iborra-Egea O, Montero S, Bayes-Genis A (2020) An outlook on biomarkers in cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care* 26:392-397. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000739>

11. Surma S, Bańkowski E (2020) Postęp w badaniach nad peptydami natriuretycznymi. *Folia Cardiol* 15:137-148. <https://doi.org/10.5603/FC.2020.0027>
12. Jarosz-Lesz A, Maruniak-Chudek I (2015) Kopeptyna- stabilny peptyd C-końcowy preproawazopresyny jako nowy marker stresu u noworodka. *Postępy Hig Med Dośw* 69: 681-689. doi: 10.5604/17322693.1157421
13. McCarthy CP, McEvoy JW, Januzzi JL (2018) Biomarkers in stable coronary artery disease. *Am Heart J* 196:82-96. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.10.016>
14. Jabłońska MK (2015) Przewlekły stan zapalny- przyczyna czy skutek występowania chorób i starzenia się organizmu? *Piel Zdr Publ* 5:73-79
15. Sato Y, Fujiwara H, Takatsu Y (2012) Biochemical markers in heart failure. *J Cardiol* 59:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2011.11.001>
16. Parol-Baran G, Filipiak KJ (2010) Wartość predykcyjna białka C-reaktywnego jako czynnika ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych- perspektywa 2010 roku. *Chor Serca Naczyń* 7:201-206
17. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V (2004) C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 350:1387-1397. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032804>
18. Nilsson J (2005) CRP – Marker or Maker of Cardiovascular Disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:1527-1528. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000174796.81443.3f>
19. Neumeister B, Besenthal I, Böhm BO, red. wyd. pol. Pietruczuk M, Bartoszko-Tyczkowska A (2013) Diagnostyka laboratoryjna: Poradnik Kliniczny, Wydanie 4. Elsevier Urban & Partner, Wrocław, str. 130
20. Janota T (2014) Biochemical markers in the diagnosis of myocardial infarction. *Cor Vasa* 56:e304-e310. <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2014.06.007>
21. Fijałkowska B (2009) D-dimery w diagnostyce i leczeniu zatorowości płucnej. *Pneumonol Alergol Pol* 77:271-275
22. Malczewska-Malec M, Kieć-Wilk B, Leszczyńska-Gołąbek I, Drobniak-Hełdak D, Kolańska-Kloch W (2009) Albumina modyfikowana niedokrwieniem jako marker choroby niedokrwiennej. *Kardiologia Pol* 67:441-448
23. Birkner K, Hudzik B, Poloński L (2011) Nowe potencjalne markery w chorobie wieńcowej. *Folia Cardiol Excerpta* 6:144-151
24. Katus HA, Giannitsis E (2018) Biomarker in cardiology : DGK welcomes ESC Munich 2018. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc* 107:10-15. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1300-9>
25. Wyzgał A, Pruszczyk P (2013) Kopeptyna w diagnostyce i ocenie rokowania chorób układu krążenia. *Kardiologia Po Dyplomie* 12:27-32
26. Morawiec B, Kawecki D (2013) Copeptin: a new marker in cardiology. *J Cardiovasc Med* 14:19-25. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e3283590d59>
27. Tymińska A, Kapłon-Cieślicka A, Filipiak KJ (2019) Niewydolność serca- nowe biomarkery na horyzoncie? *Varia Medica* 3:38-48
28. Wollert KC, Kempf T, Wallentin L (2017) Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Clin Chem* 63:140-151. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255174>
29. Piechota W (2009) Różnicujący czynnik wzrostu 15 – biomarker o potencjalnym znaczeniu w kardiologii. *Kardiologia Po Dyplomie* 8:76-81
30. Piechota W, Krzesiński P (2018) Czynniki różnicowania wzrostu 15 jako biomarker w niewydolności serca. *Folia Cardiol* 13:174-180. <https://doi.org/10.5603/FC.2018.0034>
31. Choromańska B, Myśliwiec P, Dadan J, Razak Hady H, Chabowski A (2011) Znaczenie kliniczne białek wiążących kwasy tłuszczowe (FABPs) The clinical significance of fatty acid binding proteins. *Postępy Hig Med Dośw* 65:759-763. <https://doi.org/10.5604/17322693.966983>
32. Singh N, Rathore V, Mahat RK, Rastogi P (2018) Glycogen Phosphorylase BB: A more Sensitive and Specific Marker than Other Cardiac Markers for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Indian J Clin Biochem* 33:356-360. <https://doi.org/10.1007/s12291-017-0685-y>
33. Buljubasic D, Drenjancevic I, Kibel A, Zibar L, Vizjak V, Mandic S, Bacun T (2021) Myeloperoxidase (MPO) and high sensitivity C-reactive

- protein (hsCRP) as inflammatory biomarkers of endothelial and leucocyte activation in overweight hypertensive patients. *Arter Hypertens* 25:15–21. <https://doi.org/10.5603/AH.a2021.0003>
34. Piechota W, Piechota W (2009) Ciężowe białko osocza A- zastosowanie w kardiologii. *Kardiologia Po Dyplomie* 8:62–69
 35. Karolko B, Przewłocka-Kosmala M (2016) Markery włóknienia w niewydolności serca. *Folia Cardiol VM/OJS/J/47773*. <https://doi.org/10.5603/FC.a2016.0072>
 36. Kalan M, Witzczak A, Mosiewicz J, Donica H (2015) Rola galektyny-3 w niewydolności serca. *Postępy Hig Med Dośw* 69:1107–1113
 37. Praczyk Ł, Hoffman K, Bryl W (2019) Galektyna 3 jako biomarker chorób układu sercowo-naczyniowego. *Hygeia Public Health* 54:75–79
 38. Matoga M, Nessler J (2016) Białko ST-2- nowy biomarker w niewydolności serca. *Kardiologia Inwazyjna* 11:17–21
 39. Passino C, Barison A, Vergaro G, Gabutti A, Borrelli C, Emdin M, Clerico A (2015) Markers of fibrosis, inflammation, and remodeling pathways in heart failure. *Clin Chim Acta* 443:29–38. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.09.006>
 40. Fic P, Kowalczyk K, Grabarska A, Stepulak A (2014) MicroRNA – a new diagnostic tool in coronary artery disease and myocardial infarction. *Postępy Hig Med Dośw* 68:410–418. <https://doi.org/10.5604/17322693.1100348>
 41. Tomaniak M, Sygitowicz G, Błaszczak O, Kołotowski Ł, Puchta D, Małesa K, Kochanowski J, Sitkiewicz D, Filipiak K.J (2018) miR-1, miR-21, and galectin-3 in hypertensive patients with symptomatic heart failure and left ventricular hypertrophy. *Kardiol Pol* 76:1009–1011. <https://doi.org/10.5603/KP.2018.0117>
 42. Guz J, Jurgowiak M, Oliński R (2012) Oksydacyjnie modyfikowane i deaminowane zasady DNA jako czynnik epigenetyczny (Oxidation and deamination of nucleobases as an epigenetic tool). *Postępy Hig Med Dośw* 66:275–286. <https://doi.org/10.5604/17322693.997954>
 43. Dong C, Chen J, Zheng J, Liang Y, Yu T, Liu Y, Gao F, Long J, Chen H, Zhu Q, He Z, Hu S, He C, Lin J, Tang Y, Zhu H (2020) 5-Hydroxymethylcytosine signatures in circulating cell-free DNA as diagnostic and predictive biomarkers for coronary artery disease. *Clin Epigenetics* 12:17. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-0810-2>
 44. Dupont M, Wu Y, Hazen SL, Tang WHW (2012) Cystatin C Identifies Patients With Stable Chronic Heart Failure at Increased Risk for Adverse Cardiovascular Events. *Circ Heart Fail* 5:602–609. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.966960>
 45. Chen Z, Zhang J, Feng J, Zhou G, Jin X, Pan J (2021) Higher serum level of Cystatin C: An additional risk factor of CAD. *Medicine (Baltimore)* 100:e24269. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024269>

Review of biochemical markers of myocardial dysfunction

Ewa Moric-Janiszewska✉

Department of Biochemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences in Sosnowiec, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

✉corresponding author: ejaniszewska@sum.edu.pl

Keywords: biochemical markers, acute myocardial infarction (AMI), heart failures (HF), cardiac troponins (cTn), natriuretic peptides (NP)

ABSTRACT

Despite advances in medicine, heart disease is currently the biggest health problem in the world, with a sharp increase in the number of deaths. The most dangerous and common types are heart attack and heart failure, which can lead to acute coronary syndromes. Research into their biochemical markers is driven by the need for earlier diagnosis. The assumptions include the ability of markers to detect disease early, their high specificity for the heart muscle, and the reliability of test results. Cardiac troponins and natriuretic peptides, which are already routinely used as diagnostic tools, are crucial in diagnosing heart attacks and heart failure. ST-2 and h-FABP proteins are promising diagnostic tools, but none of the markers discovered so far are perfect. Galectin 3, copeptin and ischaemia-modified albumin (IMA) are promising markers that still require further clinical research. The scientific literature on biomarkers of cardiac dysfunction highlights the concerns of specialists. The results of the studies still require further critical analysis using multi-marker analysis and artificial intelligence in the analysis of laboratory data.

