

A biomarkerek jelentősége a kardiopulmonológiában

DR. KARLÓCAI KRISTÓF

A kardiovaszkuláris és a pulmonológiai betegségek közötti kapcsolat komplex és több szinten érvényesülő kölcsönhatásokon alapul. A szisztémás gyulladás, az oxidatív stressz, a hypoxia és az endotél-diszfunkció közös patofiziológiai tengelyt alkotnak, mindkét szervrendszer károsodásához hozzájárulva.¹ A biomarkerek alkalmazása lehetővé teszi ezen folyamatok kvantitatív értékelését, ezáltal javítva a diagnosztikai pontosságot, a rizikóstratifikációt, és segítve a terápiás döntéshozatalt. Jelen közlemény célja a kardiopulmonológiai biomarkerek részletes, integrált áttekintése, beleértve a klasszikus és új molekuláris markereket, valamint azok klinikai jelentőségét és jövőbeli perspektíváit.

BEVEZETÉS

A szív és a tüdő funkcionális egységet képez, amelyben az egyik rendszer zavara gyakran a másik működésére is hatással van. A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) és a kardiovaszkuláris betegségek gyakori együttállása jól példázza ezt az összefüggést.^{2,3} Az epidemiológiai adatok szerint a COPD-s betegek jelentős részénél kialakul valamilyen kardiális komorbiditás, amely a mortalitás egyik fő meghatározója.

A biomarkerek fejlődése új dimenziót nyitott a diagnosztikában. A hagyományos klinikai paraméterek mellett egyre nagyobb szerepet kapnak a laboratóriumi és molekuláris markerek, amelyek képesek a betegség korai, szubklinikus stádiumát is jelezni.

A BIOMARKER DEFINÍCIÓJA

Megkülönböztethetünk széles körű és szűkebb körű értelmezést. Az előbbibe minden olyan biológiai adat beletartozik, amit mérni lehet a testméretektől, vérnyomástól kezdve az összes laboratóriumi paraméterekig. A gyakorlatban általában – és

ebben az írásban is – a szűkebb értelmezést használjuk. Ennek alapján biomarkernek az olyan, betegségekhez kapcsolódó biomolekulákat nevezzük, amelyek változásai mérhetők, ezzel a fiziológiás vagy patogén folyamatok és a kezelés hatásai is követhetők.

PATOFIZIOLÓGIAI ALAPOK

A kardiopulmonális betegségek közös mechanizmusai közé tartozik a krónikus gyulladás, amely a keringésben is kimutatható mediátorok emelkedésével jár. Ezek a mediátorok hozzájárulnak az endotél-diszfunkcióhoz és az ateroszklerózis kialakulásához.

Az oxidatív stressz további fontos tényező, amely sejtkárosodást, lipidperoxidációt és DNS-károsodást okoz. A hypoxia pulmonális vazokonstrikciót indukál, amely hosszú távon pulmonális hipertóniához és a jobb szívfél elégtelenségéhez vezet.

A neurohumorális aktiváció – beleértve a szimpatikus idegrendszer és a renin–angiotenzin–aldoszteron rendszer aktivációját – tovább súlyosbítja a kardiovaszkuláris terhelést.



DR. KARLÓCAI KRISTÓF

Kardiológus, klinikai főorvos, Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, PAH-centrum

HEMODINAMIKAI BIOMARKEREK Natriuretikus peptidek

A B-típusú natriuretikus peptid (BNP) és az N-terminális pro-B típusú natriuretikus peptid (NT-proBNP) a szívfall feszülésének legérzékenyebb markerei. COPD-ben emelkedett szintjük utalhat rejtett bal- vagy

jobb szívfél-elégtelenségre, de maga az exacerbáció is okozhatja a növekedésüket.⁴ Alacsony szintjük a szívelégtelenséget kizárja. Klinikai jelentőségük különösen nagy a dyspnoe differenciáldiagnózisában. A BNP és az NT-proBNP összehasonlítása nem elvi, hanem gyakorlati kérdés. A BNP felezési ideje rövidebb, mérését az üvegcső anyaga, a szállítás, a feldolgozás ideje is erősen befolyásolja, így technikai okokból és a megbízhatóság érdekében is a vele nagyjából azonos árú NT-proBNP-teszt használata előnyösebb. Gyorstesztek is elterjedtek a natriuretikus peptidok méréséhez. Az ezekhez szükséges tesztszettek drágábbak, mint a nagy laboratóriumi vizsgálatok, de a beteg mellett bárhol azonnali eredményt adnak. Pontosságuk elfogadható, a korrelációs értékük 0,92 és 0,99 között változik.

ST2 és galektin-3

Az **ST2** a miokardiális stressz és remodelling markere, míg a **galektin-3** a fibrotikus folyamatok indikátora. Emelkedett szintjük rosszabb prognózissal társul, különösen krónikus szívelégtelenségben.

SEJTKÁROSODÁSI BIOMARKEREK Troponin

A **troponin** a miokardium károsodásának specifikus markere, akut koronáriaszindrómában különösen fontos lehet a mérése. COPD-exacerbáció során az emelkedése nem feltétlenül jelent akut infarktust, prognosztikai jelentősége anélkül is kiemelkedő.⁵ A COPD miatti és a szívinfarktus miatti troponinemelkedést nem könnyű elkülöníteni. Segíthet a dinamika: többszöri mintavétel esetén infarktusból gyorsan emelkedő, majd csökkenő értéket mutat, COPD-ben viszont stabilan magas a szintje. Segíthet a klinikai kép, de itt átfedések lehetnek a mellkasi fájdalom típusában, illetve a dyspnoe és hypoxia dominanciájában. Segíthet az EKG típusos ST-elevációs jelekkel, de nem specifikus

EKG-eltérések a COPD-ben is gyakoriak. Segíthetnek az egyéb biomarkerek, pl. a BNP, amely szívizomterhelésre utal, vagy a CRP (C-reaktív protein), ami gyulladást jelez. Segíthet az echokardiográfia: a regionális falmozgászavar inkább szívinfarktust mutat, míg a jobb kamrai terhelés a COPD jele lehet. A troponin (hsTnT) szintjének emelkedése PAH (pulmonális artériás hipertónia) és CTEPH (krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia) esetében a rossz prognózis jele.

KL-6

A KL-6 (Krebs von den Lungen – a Krebs a felfedező neve) nagy molekulájú glikoprotein (mucin), amit a II-es típusú alveoláris hámsejtek termelnek. Emelkedése a tüdőparenchyma sérülésének mértékével arányos. Intersticiális tüdőbetegségek esetén jól használható a betegség aktivitásának és a kezelés hatékonyságának követésére. Súlyos COPD-ben is emelkedhet a vérszintje, de itt a jelentősége korlátozott.

GYULLADÁSOS BIOMARKEREK

A gyulladásos biomarkerek szintje gyakran korrelál a betegség súlyosságával és az exacerbációk gyakoriságával. Prognosztikai értékük erős.

A **hs-CRP** (high sensitivity CRP) és az interleukinok (**IL-6**) kulcsszerepet játszanak a szisztémás gyulladás fenntartásában.⁶ Ezek a mediátorok elősegítik az endotél károsodását és az ateroszklerotikus plakkok instabilitását. Exacerbáció nélküli stabil COPD-ben is lehet tartósan emelkedett a szintjük. Ha az exacerbáció fertőzéssel jár, az jelentősen növeli az értéküket, így az antibiotikus kezelés indikációja.

Az **eozinofil sejtszám** az asztma és a COPD bizonyos fenotípusai esetében magas. Értéke alapján (>300 sejt/ul) becsülhetjük az inhalációs szteroid (ICS) kezelés várható eredményességét, de a gyakoribb exacerbációt is ez jelzi. Ismert az átfedés

a COPD és az asztma között, ugyanakkor a klinikai képpel együtt kell értékelni, mert fertőzések, gyógyszerek befolyásolhatják a sejtszámot.⁷

KOAGULÁCIÓS RENDSZER ÉS BIOMARKEREK

A kardiopulmonológiai betegségek esetében gyakran alakul ki hiperkoagulábilis állapot. A **fibrinogén** emelkedése a gyulladás és a trombózishajlam jelzője.

A **D-dimer** a fibrin lebomlásának és a trombotikus aktivitásnak a markere, amely tromboembóliás események esetén emelkedik. COPD-ben gyakran mikrotrombusok képződnek a szisztémás gyulladás, az endotél diszfunkció és a fokozott véralvasás miatt, ezek nem kimutatható embóliák, de a D-dimert növelhetik.⁸ Exacerbáció esetén a hypoxiás polglobulia, az immobilitás és a gyulladás fokozódása is emeli a D-dimert. Ennek is van prognosztikai értéke, de az alacsony értékek negatív prediktív értéke még inkább kiemelkedő. PAH-ban gyakran emelkedett a szintje, és jelzi a betegség súlyosságát, de specificitása alacsony. Normál értéke 50 év alatt < 0,5 mg/l (< 500 ng/ml). 50 év felett < életkor × 10 ng/ml.

A fibrinolízis gátlásában a **PAI-1** (plazminogénaktivátor-inhibitor-1) kulcsszerepet játszik, amelynek szintje COPD-ben gyakran emelkedett.

A **homocisztein** a metionin-aminosav metabolizmusban keletkezik. Idiopátiás pulmonális artériás hipertónia (IPAH) és vesebetegségekhez társuló PAH esetében az emelkedése súlyos hemodinamikai eltérésekre, rosszabb prognózisa utal.

A vörösvértestek eloszlási szélességét (**RDW**) a vérkép-laborautomaták megadják. A normálisnál (15%) nagyobb értékekkel nemcsak tumorok, veseelégtelenség, szívinfarktus, pneumónia esetén találkozhatunk, hanem PAH-ban is, amikor ez a betegség súlyosságával, a funkcionális állapottal, a túléléssel is korrelál.

Szerotonin

A **szerotonin** a pulmonális artériás hipertóniával (PAH) van kapcsolatban, mert kölcsönhatásban áll az 5-HT-transzportterrel (5-HTT). A pulmonális artériák falában lévő simaizomsejteket stimulálja, ami hipertrofiát és hiperpláziát, majd PAH-ot okoz. Korábban piacon lévő étvágycsökkentők a szerotoninhatásukkal okoztak tízszeres PAH-incidenciát. Az SSRI-gátlók (selective serotonin reuptake inhibitors) is a szerotoninrendszeren hatnak, emiatt szedésükkel a PAH-rizikó fokozott, de egyelőre káros hatásuk nincs igazolva. Biomarkerként való használatuknak korlátot szab, hogy szintjüket a stressz is növeli.

ENDOTÉLDISZFUNKCIÓ ÉS BIOMARKEREK

Az endotéldiszfunkció a kardiopulmonológiai betegségek központi eleme. Az **endotelin-1** fokozott termelődése vazokonstriktort okoz, míg a **nitrogén-monoxid** csökkenése rontja az érfalak relaxációját.

Mérésük igen hasznos lenne, de igen rövid felezési idejük lehetetlenné teszi a klinikai felhasználhatóságukat. A prekursor „big endothelin-1” mérése is csak kutatási célokkal történik.

Copeptin

A **copeptint** a hipotalamusz termeli, egy arginin-vazopresszin asszociált glikopeptid. PAH esetében magas a szintje, jól korrelál a funkcionális stádiummal, a 6 perces járástávolsággal, jelzi a mortalitást. Használata egyre szélesebb körű.

ADMA

Az **ADMA** (aszimmetriás dimetil arginin) egy aminosav, a nitrogén-oxid-szintáz (NOS) endogén inhibitora. Veseelégtelenségben növekszik a szintje, amit a dialízis ki tud mosni. IPAHA, veleszületett szívbetegséghez társuló PAH és CTEPH esetében is igazolt, hogy magas szintje jól korrelál a pulmonális átlagnyomással, a pulmonális vaszkuláris ellenállással, a jobb pitvari nyomással,

a perctérfogatindexszel, a kevert vénás vér oxigénszaturációjával és a túléléssel. Értékes biomarkere az endotelindiszfunkciónak.

cGMP

A **cGMP** (ciklikus guanozin monofoszfát) az NO intracelluláris másodlagos messenger. Az NO érrelaxáló hatását cGMP-n keresztül tudja kifejteni. Plazmaszintje az eNOS-aktivitást jelzi. Az alacsony értékek endotéldiszfunkciót, csökkent NO-hatást, súlyos vazokonstriktort jeleznek. PAH-terápiában a PDE5-gátlók (pl. szildenafil), vagy az sGC-stimulátorok (pl. riociguat) hatására magas plazmakoncentrációt mérhetünk, ami a jó terápiás hatásra utal. Ígéretes jövőbeli biomarker.

OXIDATÍV STRESSZ ÉS BIOMARKEREK

Az oxidatív stressz markerei – például a **malondialdehid** és egyéb lipidperoxidációs termékek – fontos információt nyújtanak a sejtkárosodás mértékéről.⁹⁻¹¹ COPD-

01. TÁBLÁZAT

► Biomarkerek PAH-ban

MARKER	MIT JELEZ PAH-BAN?	PROGNOSZTIKAI ÉRTÉK	MÉRHETŐSÉG/RUTIN
► NT-proBNP/BNP	Jobb kamrai nyomás és terhelés, szívelégtelenség	Magas szint → rossz prognózis	Vérből rutinban mérhető, széles körben használt
► Cystatin C	Korai vesefunkció-romlás, kardiorenális stressz	Magas szint → rosszabb túlélés	Vérből mérhető, nem minden laborban rutin, prognosztikai kiegészítő
► RDW	Vérsejtméret-heterogenitás, krónikus hypoxia, gyulladás	Magas szint → súlyosabb PAH, rosszabb funkcionális állapot	Vérkép részeként rutinban elérhető, prognosztikai kiegészítő
► Copeptin	Neurohormonális stressz, jobb kamrai terhelés	Magas szint → rossz prognózis	Vérből mérhető, főként kutatás és rizikóbecslés során
► Endothelin-1	Erős vazokonstriktor, endotéldiszfunkció	Magas szint → előrehaladott PAH, rossz prognózis	Vérből mérhető, de nem rutinszerű, kutatási marker
► ADMA	Endogén NO-szintézis-inhibitor, endotéldiszfunkció	Magas szint → rosszabb hemodinamika	Vérből mérhető, főként kutatás során
► NO (nitrát/nitrit)	Értágító kapacitás, endotél-funkció	Csökkent szint → súlyosabb PAH	Vérből vagy exhalált levegőből mérhető, kutatás során
► cGMP	NO/natriuretikus peptidek útvonal-aktivitása	Alacsony szint → rosszabb endotél-funkció, a PDE5-gátlók hatását mutatja	Vérből vagy vizeletből mérhető, főként kutatási célból és gyógyszerhatás követésére

ben ezek szintje jelentősen emelkedett, és összefügg a betegség súlyosságával. Mérésük nem része a rutin klinikai gyakorlatnak. Ugyanide tartozik a **glutation** mint antioxidánsstátusz-jelző és a **kilégzett NO** fokozatosan terjedő mérése is,¹² amelynek PAH esetén is jelentősége van.¹³

VESEKÁROSODÁSI BIOMARKEREK Cystatin C

Szívelégtelenség és PAH esetében a korai vesekárosodás felismerésére jó rizikófaktor. Plazmaszintje a GFR-től függ. Érzékenyen mutatja a keringési eredetű korai vesefunkció-romlást. Emelkedése a jobb szívfél terhelését jelzi, rossz prognózisa utal.

MOLEKULÁRIS ÉS ÚJ BIOMARKEREK Mikro-RNS-ek

A mikro-RNS-ek a génexpresszió szabályozásának kulcsszereplői. Számos tanulmány igazolta, hogy specifikus mikro-RNS-profilok jellemzik a kardiovaszkuláris és pulmonológiai betegségeket.

MULTIOMIKAI MEGKÖZELÍTÉS

A genomika, proteomika és metabolomika integrációja nyomán kialakított komplex biomarkerpanelek pontosabb diagnózist és prognózisbecslést tesznek lehetővé.

KLINIKAI ALKALMAZÁS

A biomarkerek kombinált alkalmazása jelentősen javítja a diagnosztikai pontosságot (1. táblázat). Például a BNP és a troponin együttes mérése segíthet a dyspnoe okának meghatározásában.

Számos új biomarker klinikai használatosságával folynak intenzív kutatások, ilyen az endotélfunkcióban szerepet játszó peptidhormon, az apelin vagy a növekedési hormonok.^{14,15}

KORLÁTOK ÉS KIHÍVÁSOK

A biomarkerek alkalmazását számos tényező korlátozza. A biológiai variabilitás

és a társbetegségek befolyásolhatják az eredményeket. Ezenkívül a költségek és a standardizáció hiánya is akadályozhatja a széles körű alkalmazást.

JÖVŐBELI PERSPEKTÍVÁK

A jövőben várható a biomarker-alapú, személyre szabott medicina további fejlődése.¹⁶ Az új technológiákkal jobban megvalósítható a korai diagnózis és a célzott terápia.

A mesterséges intelligencia alkalmazása lehetővé teszi nagy mennyiségű adat feldolgozását, ami új diagnosztikai algoritmusok kialakításához vezethet. Ennek szelvényében kifejlesztettek több tízezer mintás biomarkerpaneleket, ahol a diagnózis már nem a hagyományos vizsgálatokon, klinikai megfigyeléseken, laboreredményeken múlik, hanem a mért mintázatok és az archívumban tárolt adatok egyezésén. Ahogy gyűlnek az adatok, fokozatosan ismeretlen vizekre hajózik az orvostudomány, és háttérbe szorul az általunk ma művelt klasszikus diagnosztika.

KÖVETKEZTETÉS

A biomarkerek kulcsszerepet játszanak a kardiopulmonológiai betegségek modern szemléletű megközelítésében. Az integrált, több biomarkerre épülő stratégia jelentősen javíthatja a betegek prognózisát és életminőségét.

Nyilatkozat. A közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg, és nincs elbírálás alatt. A szerző a cikk megírása, illetve a kutatómunka során anyagi támogatásban nem részesült. A szerzőnek a cikk témájával kapcsolatos érdeklősége nincs. A dolgozat nem sérti a Helsinki deklaráció előírásait.



Levelezési cím:

karlocai.kristof@semmelweis.hu



Irodalom:

1. Valizadeh M, Jensen JU, Ceasovschiu A, et al. COPD and Cardiovascular Diseases: Biomarker-Guided Stratification

and Therapeutic Perspectives. J Clin Med 2026;15(1):49, doi: 10.3390/jcm15010049

2. Chen Y-WR, Leung JM, Sin DD. A Systematic Review of Diagnostic Biomarkers of COPD Exacerbation. PLoS One 2016;11(7):e0158843, doi: 10.1371/journal.pone.0158843

3. Papaportfyriou A, Bartzikou K, Gompelmann D, et al. Cardiovascular Diseases in COPD: From Diagnosis and Prevalence to Therapy. Life (Basel) 2023;13(6):1299, doi: 10.3390/life13061299

4. Wang J, Zhang Y, Liu H, et al. Biomarkers in COPD-Associated PH/CCP: Circulating Molecules and Cell-Intrinsic Marker. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2025;20:2869-2883, doi: 10.2147/COPD.S521659

5. Nilsson U, Vanfleteren LEGW. Troponin as a biomarker for mortality in stable COPD. Eur Respir J 2020;55(2):1902447, doi: 10.1183/13993003.02447-2019

6. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk: rationale for screening and primary prevention. Am J Cardiol 2003;92(4B):17K-22K, doi: 10.1016/s0002-9149(03)00774-4

7. Soter S, Barta I, Antus B. Predicting sputum eosinophilia in exacerbations of COPD using exhaled nitric oxide. Inflammation 2013;36(5):1178-1185, doi: 10.1007/s10753-013-9653-8

8. Chen L, Xu W, Chen J, et al. Evaluating the clinical role of fibrinogen, D-dimer, mean platelet volume in patients with acute exacerbation of COPD. Heart Lung 2023;57:54-58, doi: 10.1016/j.hrtng.2022.08.013

9. Antus B. Oxidatív stressz monitorozása COPD-ben: malondialdehid mérés. Med Thor 2013;66: 246-233

10. Antus B, Harnasi G, Drozdowszky O, et al. Monitoring oxidative stress during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations using malondialdehyde. Respirol 2014;19:74-79

11. Kaźmierczak M, Ciebiada M, Pękala-Wojciechowska A, et al. Evaluation of Markers of Inflammation and Oxidative Stress in COPD Patients with or without Cardiovascular Comorbidities. Heart Lung Circ 2015;24(8):817-823, doi: 10.1016/j.hlc.2015.01.019

12. Antus B, Barta I, Horvath I, et al. Relationship between exhaled nitric oxide and treatment response in COPD patients with exacerbation. Respirology, 2010;15: 472-477

13. Lázár Z, Mészáros M, Bikov A. The Nitric Oxide Pathway in Pulmonary Arterial Hypertension: Pathomechanism, Biomarkers and Drug Targets. Curr Med Chem 2020;27(42):7168-7188, doi: 10.2174/0929867327666200522215047

14. Csósza G, Szűcs G, Rozgonyi Z, et al. Circulating apelin, IL22RA2 and VEGF in pre-capillary pulmonary hypertension. Physiol Int 2023;110(4):356-370, doi: 10.1556/2060.2023.00264

15. Csósza G, Karlócai K, Losonczy G, et al. Growth factors in pulmonary arterial hypertension: Focus on preserving right ventricular function. Physiol Int 2020;107(2):177-194, doi: 10.1556/2060.2020.00021

16. Hiramatsu K, Motegi T, Morii K, et al. Assessment of novel cardiovascular biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. BMC Pulm Med 2024;24:593, doi: 10.1186/s12890-024-03407-w