

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

А. Н. Андрюхин, Е. В. Фролова

ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава,
Россия

CLINICAL VALUE OF THE NATRIURETIC PEPTIDES TESTING IN PATIENTS WITH HEART FAILURE

A. N. Andryukhin, E. V. Frolova

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© А. Н. Андрюхин, Е. В. Фролова, 2008.

Сердечная недостаточность — исход большинства сердечно-сосудистых заболеваний, значительно ухудшающий качество жизни и снижающий выживаемость пациентов. Натрийуретические пептиды являются лабораторными маркерами сердечной недостаточности. В обзоре литературы рассмотрено клиническое значение определения натрийуретических пептидов в диагностике, оценке тяжести состояния и лечении пациентов с сердечной недостаточностью. Показана экономическая эффективность и ограничения их использования.

Ключевые слова: натрийуретические пептиды, сердечная недостаточность.

Heart failure is an outcome of most cardiovascular diseases, significantly aggravating the quality of life and reducing the survival of patients. Natriuretic peptides are laboratory markers of heart failure. Literature review describes the clinical value of natriuretic peptides determination using in diagnostics as well as for gravity condition assessment and treatment of patients with heart failure. Its cost-effectiveness and limitation of use are also mentioned here.

Keywords: natriuretic peptides, heart failure.

Сердечная недостаточность (СН) является исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний, значительно ухудшающим качество жизни и снижающим выживаемость. В Европейской популяции с населением более 900 млн человек, по меньшей мере, 10 млн страдает от СН [1]. Общее постарение населения в целом и пациентов с СН, в частности, улучшение ранней диагностики и совершенствование терапевтических и хирургических методов лечения болезней системы кровообращения служат объективными причинами роста распространенности СН. Нужно быть готовым к тому, что через 10–20 лет каждый второй или третий пациент после посещения кардиолога (или терапевта) будет покидать его кабинет именно с таким диагнозом [2]. В настоящее время СН рассматривается как сложный патофизиологический синдром, включающий как гемодинамические, так и нейрогуморальные нарушения. В соответствии с современными моделями патогенеза СН основные компенсаторные изменения происходят под влиянием нейрогормональных систем. Их гиперактивация наблюдается с ранних (бессимптомных) стадий заболевания и задолго предшествует структурным изменениям в органах-мишениях и падению сердечного выброса. В связи с этим боль-

шой интерес представляет поиск универсальных лабораторных маркеров СН. Натрийуретические пептиды (НУП) рассматриваются как вещества, способные выполнять эту роль.

Семейство натрийуретических пептидов. Еще в 50–60-е гг. XX века высказывались предположения, что существует некий «третий фактор» для регуляции водно-электролитного обмена в добавление к альдостерону и вазопрессину. В предсердиях морских свинок были обнаружены гранулы, которых не было в желудочках. Оказалось, что этот «третий фактор» уменьшает реабсорбцию натрия в почечных канальцах и является гуморальным агентом. Но только с 1981 г., после эксперимента A. J. De Bold и соавт. [3], в котором введение экстракта миоцитов предсердий крысам вызывало натрийурез и диурез, поиск «третьего фактора» начал бурно развиваться. Было показано, что активным фактором является пептид, впоследствии названный предсердным натрийуретическим пептидом (ПНП, Atrial Natriuretic Peptide — ANP). В 1984 г. K. Kangawa и соавт. выделили предсердный натрийуретический пептид в чистом виде и определили его химическую структуру, а годом позже M. Cantin и J. Genest опубликовали статью под названием «Сердце — эндокринная железа»,

в которой показали роль предсердного натрийуретического пептида как гормонального фактора, регулирующего водно-электролитный гомеостаз и артериальное давление (АД) [4]. В 1988 г. из мозга свиньи был выделен сходный с предсердным натрийуретическим пептидом фактор, который был назван мозговым натрийуретическим пептидом (Brain Natriuretic Peptide — BNP) [5]. В последующем из различных тканей животных и человека были выделены и другие типы натрийуретических пептидов [6–9], однако их значение в патогенезе СН не установлено.

По химической структуре натрийуретические пептиды представляют собой группу генетически обособленных пептидов, имеющих в основе молекулы кольцо из 17 аминокислот.

Основным источником секреции предсердного натрийуретического пептида являются миоэндокринные клетки предсердий (в норме, преимущественно правого), а мозгового натрийуретического пептида — кардиомиоциты желудочков (преимущественно левого) [10]. Оба пептида хранятся в гранулах в виде прогормонов, которые перед поступлением в кровоток распадаются на гормонально активные C-концевые фрагменты — собственно предсердный и мозговой натрийуретический пептиды и гормонально неактивные N-концевые фрагменты — N-концевой предсердный (N-концевой ПНП — NT-proANP) и мозговой (N-концевой МНП — NT-proBNP) натрийуретический пептиды [11]. Диагностические тест-системы могут определять концентрацию пептидов в плазме крови. Диапазон нормальных значений и единицы измерения зависят от используемой методики.

Основными патофизиологическими эффектами натрийуретических пептидов в патогенезе СН являются [12]:

- 1) диуретическое и натрийуретическое действие
- 2) подавление секреции ренина и альдостерона
- 3) вазодилатация
- 4) блокада активности симпатической нервной системы
- 5) угнетение центра жажды в гипоталамусе
- 6) антипролиферативное действие в отношении сосудистых гладких мышечных, мезангимальных и эндотелиальных клеток, а также фибробластов
- 7) кардиопротекторное действие в условиях ишемии миокарда (показано для мозгового натрийуретического пептида). [13].

Таким образом, система натрийуретических пептидов при СН выступает как антагонист ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатоадреналовой системы и вазопрессина. Повышенная секреция натрийуретических пептидов задерживает и ослабляет системную и почечную вазоконстрикцию, уменьшает объем внеклеточной жидкости и натрия, снижая пред- и постнагрузку на сердце, препятствует ремоделированию сосу-

дов и миокарда, уменьшает склеротические процессы в сердечно-сосудистой системе и почках, улучшает эндотелиальную функцию и оказывает антиишемическое действие.

Определение содержания натрийуретических пептидов в крови для диагностики сердечной недостаточности. В середине 80-х гг. было впервые показано увеличение содержания предсердного натрийуретического пептида в крови при СН [14]. В 1993 г. обнаружено увеличение N-концевого предсердного [15] и мозгового [16] натрийуретических пептидов еще на стадии бессимптомной дисфункции левого желудочка (ЛЖ). В дальнейшем мозговые натрийуретические пептиды оказались более точными диагностическими маркерами СН, отражающими напряжение миокарда в желудочках сердца [17]. Однако механизмы, контролирующие уровень натрийуретических пептидов в плазме крови и определяющие их секрецию, до сих пор окончательно не выяснены. Ведущими стимулами считаются растяжение миокарда (перегрузка объемом) [18] и/или его напряжение (перегрузка давлением) [19]. В исследовании С.А. Габрусенко и соавт. [20], изучались взаимосвязи основных клинико-гемодинамических показателей и уровней натрийуретических пептидов у 110 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Было показано, что содержание N-концевого предсердного натрийуретического пептида коррелировало со степенью митральной регургитации и более точно соотносилось с поперечным размером левого предсердия (ЛП). Более сильная корреляция с выраженной гипертрофией миокарда ЛЖ и обструкцией выносящего тракта ЛЖ была показана для уровня N-концевого мозгового натрийуретического пептида. Наличие мерцательной аритмии сочеталось с более высоким уровнем N-концевого предсердного натрийуретического пептида, но не N-концевого мозгового натрийуретического пептида. Авторы делают вывод, что последний реагирует на повышение давления в полости ЛЖ, а основным стимулом синтеза N-концевого предсердного натрийуретического пептида является растяжение стенок ЛП. Последнее более характерно для перегрузки предсердия объемом (митральная регургитация, мерцательная аритмия), чем давлением.

М. Pieroni и соавт. у 40 пациентов с необструктивной гипертрофической кардиомиопатией выполнили эндомиокардиальную биопсию ЛЖ. В дилатационной стадии болезни количество клеток миокарда, выделяющих мозговой натрийуретический пептид, выросло по сравнению с данными первого обследования. Эти результаты коррелировали с конечным диастолическим давлением ЛЖ [21]. По всей видимости, основным стимулом секреции мозгового натрийуретического пептида в сердце является напряжение миокарда ЛЖ

(диастолическая дисфункция), а предсердного натрийуретического пептида — растяжение миокарда ЛП. В случае сопутствующей мерцательной аритмии содержание в плазме предсердных натрийуретических пептидов со временем снижается, что отражает уменьшение секреторной активности предсердий [22].

Выявление лиц с дисфункцией ЛЖ (скрининг). Такая возможность была показана во многих исследованиях. Так, T. McDonagh и соавт. [23] оценивали уровень мозгового натрийуретического пептида и распространенность систолической дисфункции ЛЖ у 1653 случайно отобранных лиц, наблюдавшихся семейными врачами. Оказалось, что определение содержания мозгового натрийуретического пептида в крови позволяет исключить систолическую дисфункцию миокарда с точностью до 97,5%.

Оценка содержания натрийуретических пептидов в крови может помочь в выявлении лиц, которым угрожает развитие СН. T. Wang и соавт. оценили прогностическое значение уровней предсердного и мозгового натрийуретических пептидов у 3346 лиц среднего возраста без сердечно-сосудистых заболеваний, участвовавших в Фремингемском исследовании (Framingham Offspring Study), за период наблюдения в среднем 5,2 года. Уровень мозгового натрийуретического пептида оказался независимым фактором, предсказывающим риск смерти, СН, мерцательной аритмии и инсульта. Высокий уровень содержания предсердного и мозгового натрийуретических пептидов соответствовал увеличению риска СН в три раза [24].

Роль определения содержания натрийуретических пептидов в крови возрастает при обследовании лиц с высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании MRC/BHF Heart Protection (исследование «Сердечной защиты» Совета по медицинским исследованиям и Британского фонда сердца), охватившем 20536 человек, исходный уровень N-концевого мозгового натрийуретического пептида был сильным независимым фактором, предсказывающим возможные сердечно-сосудистые осложнения. В течение среднего срока наблюдения 5 лет, риск развития СН был в 9,23 раза выше в группе участников с высокой концентрацией N-концевого мозгового натрийуретического пептида в сравнении с группой, где наблюдалось низкое содержание пептида [25].

Так как ИБС является наиболее частой причиной развития СН, диагностика дисфункции ЛЖ необходима для своевременной коррекции лечения пациентов. M. Whaley и соавт. [26] оценили уровень N-концевого мозгового натрийуретического пептида у 815 пациентов со стабильной ИБС без СН. Вероятность обнаружения желудочковой

дисфункции возрастала в группах пациентов с более высокой концентрацией пептида. Авторы отмечают, что определение содержания в крови N-концевого мозгового натрийуретического пептида может снижать общие затраты на обследование пациентов со стабильной ИБС с целью выявления желудочковой дисфункции, поскольку позволяет избежать проведения ЭхоКГ приблизительно у одной трети пациентов.

Дифференциальная диагностика одышки. Диагностика СН у пациентов, предъявляющих жалобы на одышку, может представлять определенные трудности, особенно на ранних стадиях заболевания. Одышка, отеки и утомляемость могут встречаться и при других патологических состояниях, а их оценка часто субъективна. Методы ЭхоКГ, ангиографии и МРТ, которые используются для окончательной верификации СН, не информативны в начальных стадиях, не обладают абсолютной достоверностью, весьма дорогостоящи и могут быть попросту не доступны, особенно на амбулаторном уровне.

Показательно исследование L.S. Nielsen и соавт. [27], включившее 345 пациентов с жалобами на одышку, направленных врачами общей практики на ЭхоКГ, для уточнения ее причины. Среднее содержание N-концевого мозгового натрийуретического пептида было достоверно выше у пациентов с СН, чем с одышкой несердечного происхождения (189 и 17 пмоль/л, соответственно). У пациентов старше 50 лет с одышкой исследование содержания натрийуретических пептидов в крови исключало диагноз СН в 97% случаев и позволило бы снизить необходимость проведения ЭхоКГ на 50%. Аналогичные данные получены в исследовании M. Cowie и соавт. у 122 пациентов, направленных в клинику с предположительным диагнозом СН. После тщательного клинико-инструментального обследования консилиум из трех опытных кардиологов вынес заключение о наличии СН у 29% пациентов. Уровни мозгового и предсердного натрийуретических пептидов оказались у них достоверно выше, и использование пептидов позволило бы исключить диагноз СН в 98% случаев [28]. Таким образом, определение натрийуретического пептида на этапе первичной медицинской помощи помогает выделить группу пациентов, у которых диагноз СН наиболее вероятен, и, следовательно, имеющих показания для дальнейшего инструментального обследования.

Преимущества использования натрийуретических пептидов для диагностики СН в условиях приемного покоя были показаны в исследовании BNP MS (Многонациональное исследование «Непонятное дыхание»), в котором приняли участие 1586 пациентов с ведущей жалобой на одышку в покое или при нагрузке. Вероятность СН у каждого больного, на основании анамнеза, клиническо-

го обследования, рутинных инструментальных и лабораторных тестов, оценивалась в процентах по визуально-аналоговой шкале. В итоге были сформированы три группы: с высокой вероятностью СН, сомнительной и низкой. Окончательный диагноз СН ставили два независимых кардиолога, с использованием всей информации об обследованиях и наблюдением за больным, за исключением сведений о содержании мозгового натрийуретического пептида в крови. Диагноз СН как главной причины одышки был установлен у 744 пациентов. Для уровня мозгового натрийуретического пептида более 100 пг/мл диагностическая точность оказалась равной 83% [29]. Если бы концентрация мозгового натрийуретического пептида была использована врачами приемного покоя для диагностики СН, в группе с высокой вероятностью правильный диагноз был бы установлен у 81,5% пациентов, в группе сомнения — у 74%, а в группе низкой вероятности — у 90,2% [30]. Интересно, что у 417 пациентов в этом исследовании, имевших в анамнезе заболевание легких и не имевших СН, в 20,9% случаев окончательным диагнозом явилась СН. При этом клинический диагноз был установлен только у 37% пациентов, в то время как с помощью определения мозгового натрийуретического пептида можно было бы выявить 93,1% случаев заболевания [31]. Преимущество в диагностике сердечного генеза одышки по сравнению с клиническими проявлениями показано и для N-концевого мозгового натрийуретического пептида [32].

Разработка экспресс-методов определения содержания пептидов в крови позволила начать изучение возможности диагностики неотложных состояний с помощью таких тестов. Первая работа с применением «быстрого» теста мозгового натрийуретического пептида в условиях много-профильного стационара была проведена Q. Dao и соавт. у 250 пациентов, поступивших в центр неотложной помощи с жалобами на одышку. Врачей, принимавших участие в лечении, просили дать прогноз исхода заболевания для каждого пациента, при этом им не сообщали уровень мозгового натрийуретического пептида. Оказалось, что в приемном отделении пропускают 15% случаев декомпенсации СН, а у 11% пациентов с диагнозом СН выявляют другую причину клинической симптоматики. Использование «прикроватного» теста позволило бы правильно установить или исключить СН в 96% случаев неправильно поставленного диагноза [33]. L.K. Morrison и соавт. экспресс-методом определяли уровни мозгового натрийуретического пептида у 321 пациента, поступившего в отделение неотложной помощи с острой одышкой. Оказалось, что у больных с подтвержденным позднее диагнозом СН уровень мозгового натрийуретического пептида был существенно выше, чем у больных с поражением лег-

ких. Этот тест позволял с точностью 91% дифференцировать одышку, обусловленную сердечной и легочной патологией. Определение уровня мозгового натрийуретического пептида дает дополнительную диагностическую информацию, которая не может быть получена при физикальном, лабораторном и радиологическом исследовании. По мнению ученых, экспресс-определение содержания в сыворотке мозгового натрийуретического пептида является чувствительным, специфичным и экономически выгодным методом, который целесообразно использовать в отделениях неотложной терапии [34].

Диагностика ранних стадий сердечной недостаточности. Традиционно СН связывают со снижением систолической функции ЛЖ. Однако в последнее время стало понятно, что многих пациентов с СН систолическая функция ЛЖ сохранена. Так, в эпидемиологическом исследовании ЭПОХА среди всех пациентов с СН, верифицированной по Фремингемским критериям, 56,8% пациентов имели фракцию выброса (ФВ) ЛЖ более 50%, а 85,6% — более 40%. Очевидно, что в реальной (амбулаторной) практике врачам чаще приходится иметь дело с пациентами, у которых симптомы СН обусловлены диастолической дисфункцией ЛЖ [35]. Выявление последней с помощью ЭхоКГ требует специальных диагностических методик и высокой квалификации врача-исследователя. В настоящее время ведущим неинвазивным методом является допплеровская ЭхоКГ. Кроме того, перспективно использование тканевой допплерографии, которая во многих лечебных учреждениях пока еще недоступна. Оба метода оценивают наполнение ЛЖ, которое зависит не только от изменений диастолических свойств ЛЖ, но и от изменений нагрузочных условий на сердце и, таким образом, лишь косвенно отражают функционирование сердца в диастоле. До сих пор не разработаны четкие критерии выявления диастолической дисфункции у больных с мерцательной аритмией, стенозом левого атриовентрикулярного отверстия и других поражениях, при которых деформируется спектр митрального кровотока [36].

В 2001 г. A. Maisel и соавт. в исследовании, посвященном использованию мозгового натрийуретического пептида для скрининга пациентов, которым необходима ЭхоКГ, отметили, что пациенты с диастолической дисфункцией ЛЖ не отличались по уровню пептидов от тех, кто имел систолическую дисфункцию ЛЖ [37]. В упомянутом исследовании BNP MS (Многонациональное исследование «Непонятное дыхание») примерно у половины пациентов с диастолической дисфункцией уровни мозгового натрийуретического пептида были такими же высокими, как и у пациентов с систолической дисфункцией. В исследовании S. Arques и соавт., у пациентов, госпитализиро-

ванных с острой одышкой (30 пациентов с АГ и 27 с несердечными случаями), определение мозгового натрийуретического пептида с высокой чувствительностью и специфичностью выявляло СН с сохраненной систолической функцией [38]. В 2004 г. С. Tschöpe и соавт. изучали роль N-концевого мозгового натрийуретического пептида в диагностике диастолической дисфункции ЛЖ. У 68 пациентов с изолированной диастолической дисфункцией и СН I–III ФК (ФВ ЛЖ более 50%) и у 50 пациентов группы контроля определяли показатели диастолической функции методом тканевой допплерографии, и проводили инвазивное определение параметров гемодинамики. Содержание пептида в плазме крови у больных с диастолической дисфункцией было достоверно выше, чем в группе контроля. При этом уровень N-концевого мозгового натрийуретического пептида увеличивался соответственно функциональному классу СН [39].

T. Mueller и соавт. в проспективном популяционном исследовании с участием 180 человек сравнили диагностическую ценность мозговых натрийуретических пептидов у пациентов с СН, бессимптомной дисфункцией ЛЖ и здоровых людей. Оба маркера оказались полезны в диагностике СН, но при сравнении пациентов с дисфункцией ЛЖ и здоровых лиц было выявлено, что N-концевой мозговой натрийуретический пептид — более точный маркер ранней сердечной дисфункции [40]. Объяснение этого факта может быть связано с различиями в аналитических свойствах пептидов. Концентрация N-концевого фрагмента в 5 раз выше, чем содержание собственно мозгового натрийуретического пептида. После выработки он сохраняется в крови в течение нескольких дней, в отличие от мозгового натрийуретического пептида, который сразу после высвобождения выводится из кровотока. N-концевой мозговой натрийуретический пептид обладает более высокой молекулярной массой, высокой стабильностью в кровотоке. На анализ не влияют такие состояния, как гемолиз, желтуха, липидемия, он может выполняться как в сыворотке, так и в плазме. Пробы N-концевого мозгового натрийуретического пептида сохраняются 21 день при температуре + 4 °C и после 5 замораживаний [41].

Таким образом, натрийуретические пептиды могут с успехом применяться для диагностики и оценки тяжести состояния пациентов с СН с сохраненной систолической функцией. При этом использование N-концевого мозгового натрийуретического пептида позволяет выявлять более ранние нарушения функции миокарда (диастолическая дисфункция), диагностировать СН на ранних стадиях, в высоких функциональных классах.

Следует заметить, что большинство исследований показывают различия в уровне натрийуретических пептидов у пациентов с нормальной и

сниженной ФВ ЛЖ. Однако в них не проводилась специальная оценка диастолической функции независимо от ФВ ЛЖ. Возможно, концентрация натрийуретических пептидов более сильно отражает именно диастолические нарушения ЛЖ. Это предположение согласуется с тем фактом, что связь значения функционального класса СН с показателями диастолической дисфункции существенно сильнее, чем с параметрами систолической функции и, в частности, с фракцией выброса ЛЖ [42].

В заключение следует отметить, что концентрации мозговых натрийуретических пептидов в плазме увеличиваются при использовании мочегонных, ИАПФ, симпатомиметиков, гормонов щитовидной железы, глюкокортикоидов. Количество потребленного натрия, физические нагрузки, положение тела и ряд других клинических условий также могут увеличивать их уровень. Он повышен при легочном сердце, первичной легочной гипертензии, раке легкого, ТЭЛА, остром коронарном синдроме, трансплантации сердца, сепсисе, токсикозе беременности, но это повышение не такое высокое, как у пациентов с одышкой вследствие СН. Механизмы изменения концентраций мозговых натрийуретических пептидов в этих случаях до конца не выяснены [43].

Оценка функционального класса сердечной недостаточности. Определение функционального класса (ФК) у пациентов с СН в соответствии с критериями NYHA (Нью-Йоркская ассоциация сердца) зачастую неточно, так как широко применяемые с этой целью термины «повседневная физическая нагрузка», «нагрузка ниже повседневной» недостаточно конкретны [44]. При отсутствии специального оборудования (спироэргометрия, велоэргометрия, тредмил) для оценки физической толерантности и объективизации функционального статуса у таких пациентов можно использовать тест ходьбы в течение 6 минут (ТШХ), соответствующий субмаксимальной нагрузке [45]. Однако ТШХ может иметь ограничения, например, при трудностях передвижения из-за сопутствующих заболеваний, нарушении статодинамических функций у пациента.

S. Kruger и соавт. изучали взаимосвязь между уровнем мозгового натрийуретического пептида и толерантностью к физической нагрузке у 70 пациентов с СН. Концентрацию мозгового натрийуретического пептида измеряли перед проведением велоэргометрии. Оказалось, что повышенная концентрация мозгового натрийуретического пептида с высокой вероятностью определяет наличие сниженнной толерантности к физической нагрузке [46]. В исследовании A. Karabulut с участием 64 пациентов с СН и 36 здоровых людей (группа контроля) отмечено значительное повышение уровня N-концевого мозгового натрийуретического пептида

у пациентов с III—IV ФК. Даже при I ФК уровень пептида был выше, чем в группе контроля. Связь между значением функционального класса СН и фракцией выброса левого желудочка выявлено не было [47].

Таким образом, содержание натрийуретических пептидов в крови может служить объективным критерием оценки толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с СН, поддерживая функциональную классификацию NYHA.

Прогноз течения сердечной недостаточности. Повышенная концентрация натрийуретических пептидов является независимым фактором, предсказывающим развитие декомпенсации и смертность у пациентов с СН. R. Berger и соавт. наблюдали на амбулаторном этапе за 452 пациентами с умеренной и тяжелой СН и фракцией выброса ЛЖ менее 35% в течение трех лет. Уровень мозгового натрийуретического пептида, измеренный в начале наблюдения, оказался независимым фактором, предсказывающим внезапную смерть: только 1% пациентов с уровнем пептида меньше 130 пг/мл умер внезапно, тогда как среди пациентов с уровнем мозгового натрийуретического пептида больше 130 пг/мл умерло 19% пациентов [48]. Высокое прогностическое значение натрийуретических пептидов было продемонстрировано в исследовании G. C. Fonarow и соавт. Внутрибольничная смертность оценивалась у всех участников исследования (48629 человек) и отдельно у пациентов со сниженной и сохраненной систолической функцией. Содержание мозгового натрийуретического пептида в крови предсказывало смертельный исход как при сниженной, так и при сохраненной систолической функции ЛЖ [49].

Низкую ракцию выброса ЛЖ традиционно связывают с неблагоприятным прогнозом у пациентов с СН. T. K. Lim и соавт. оценили возможность прогнозирования летальности и декомпенсации, ведущей к повторной госпитализации у 132 пациентов с подозрением на СН. Уровень N-концевого мозгового натрийуретического пептида равный или более 50 пмоль/л и измененная ЭхоКГ оказались независимыми показателями, предсказывающими неблагоприятный исход [50]. В исследовании N. Li и соавт. были получены еще более интересные результаты. Авторы оценивали, будет ли уровень N-концевого мозгового натрийуретического пептида отражать тяжесть СН и предсказывать худший прогноз заболевания после назначения β-блокаторов. Две группы пациентов получали карведилол или бисопролол. Срок наблюдения составил три года. В результате уровень N-концевого мозгового натрийуретического пептида показал положительную взаимосвязь с тяжестью СН (NYHA) как до, так и после лечения, оказался независимым показателем, предсказывающим все случаи смерти, в отличие от фракции

выброса и конечного диастолического размера левого желудочка, возраста, и функционального класса СН [51].

Таким образом, уровень содержания натрийуретических пептидов в крови может использоваться для оценки тяжести состояния при СН независимо от данных ЭхоКГ исследования, фракции выброса левого желудочка и функционального класса СН.

Оценка эффективности терапии сердечной недостаточности. Лечение СН направлено на предотвращение развития ее клинической картины; устранение симптомов СН; замедление прогрессирования болезни путем защиты сердца и других органов-мишеней; улучшение качества жизни; снижение частоты госпитализаций и улучшение прогноза заболевания [52]. Как было показано, натрийуретические пептиды объективно отражают прогноз заболевания, предсказывая необходимость повторных госпитализаций и смертность. Это может служить обоснованием для использования определения концентраций натрийуретических пептидов в оценке эффективности медикаментозных и не медикаментозных способов лечения СН.

Первым крупномасштабным исследованием, в котором было указано на необходимость динамического контроля натрийуретических пептидов в ходе медикаментозной терапии, было исследование Val-НеFT (применение валсартана при СН). Среди 4300 пациентов смертность была наивысшей в группе с повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида. При повторном определении натрийуретических пептидов через 4 месяца среди пациентов с повышением мозгового натрийуретического пептида более, чем на 30% от исходного уровня, смертность составила 19,1%, а при снижении концентрации мозгового натрийуретического пептида более чем на 45%, — 13,6% [53].

P. Bettencourt и соавт. наблюдали за 182 пациентами в течение 6 месяцев после выписки из стационара. Лучшим предвестником неблагоприятного исхода оказался уровень N-концевого мозгового натрийуретического пептида при выписке. Повышение его на 30% во время госпитализации с высокой вероятностью предсказывало развитие смертельного исхода, в то время, как снижение на 30% указывало на хороший прогноз [54].

Ряд исследователей высказывают предположение, что определение концентрации мозгового натрийуретического пептида для наблюдения за состоянием пациента при декомпенсации СН более предпочтительно, чем определение концентрации N-концевого мозгового натрийуретического пептида, который имеет более длительный период полуыведения и менее чувствителен к изменениям внутрижелудочкового давления. A. Gackowski

и соавт. установили 4 независимых фактора для прогноза: уровень N-концевого мозгового натрийуретического пептида при поступлении, изменение содержания мозгового натрийуретического пептида между поступлением и через 24 часа, лечение СН предшествующее госпитализации и применение добутамина. Значит, определение содержания N-концевого мозгового натрийуретического пептида может *так же с успехом применяться для наблюдения за состоянием пациентов с остро возникшей декомпенсацией СН* [55].

Несмотря на то, что высокие уровни натрийуретических пептидов ассоциируются с худшим прогнозом и, наоборот, в процессе лечения мы всегда будем иметь две группы пациентов. У одних лечение приведет к снижению натрийуретических пептидов и улучшению прогноза, а у других уровень пептидов возрастет и прогноз станет более неблагоприятным.

Если целью ведения пациентов становится снижение уровня натрийуретических пептидов, это снижает частоту повторных госпитализаций и, соответственно, стоимость лечения. R. Valle и соавт. ретроспективно оценили две группы госпитализированных пациентов: 149 человек были выписаны исключительно по клиническим показаниям, а 166 — с учетом концентрации мозгового натрийуретического пептида. В течение 6 месяцев в группе пациентов, выписанных на основании клинической картины, было 52 случая повторной госпитализации (35%). Среди пациентов, выписанных на основании оценки содержания натрийуретических пептидов в крови, повторно были госпитализированы 23%. Различий между группами по выживанию не было. Изменение мозгового натрийуретического пептида коррелировало с клиническими исходами. Общая стоимость лечения в больнице была ниже на 7% для пациентов, при ведении которых учитывались показатели натрийуретического пептида [56].

Выбор терапии сердечной недостаточности. Исходя из изложенного, логичным представляется использование содержания натрийуретических пептидов для выбора терапии у конкретного пациента. R. Troughton с соавт. в рандомизированном исследовании проводили коррекцию терапии по результатам клинического осмотра или в зависимости от содержания N-концевого мозгового натрийуретического пептида у 69 пациентов с систолической СН II–IV ФК. Целью терапии было снижение уровня пептида ниже 200 пмоль/л. Срок наблюдения составил в среднем 9,5 месяцев. Пациентов осматривали каждые 2 недели и корректировали терапию: титровали дозы ИАПФ, принимали решение о добавлении диуретика, вазодилататора или блокатора кальциевых каналов. В «клинической» группе количество исходов (смертей, госпитализаций и декомпенсаций) СН

оказалось выше, чем в группе «N-концевого мозгового натрийуретического пептида» (54 против 19) [57]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в многоцентровом исследовании P. Jourdain и соавт., оценившем преимущество терапевтической стратегии с использованием контроля содержания мозгового натрийуретического пептида. Всего 220 пациентов с II и III ФК СН, получавших оптимальное лечение, назначенное специалистами по СН, были распределены случайным образом в «клиническую» группу (лечение в соответствии с руководством по СН) и группу «мозгового натрийуретического пептида» (цель лечения — снижение концентрации мозгового натрийуретического пептида до уровня ниже 100 пг/мл). В среднем за 15 месяцев наблюдения достоверно меньшее число пациентов из группы «мозгового натрийуретического пептида» (24% против 52%) было госпитализировано или умерло. Также было отмечено, что терапия изменялась более часто в группе «мозгового натрийуретического пептида» и средняя доза ИАПФ и β-блокаторов, подобранная для этих пациентов, была значительно выше, чем в «клинической» группе [58]. Таким образом, коррекция терапии по уровню натрийуретического пептида более эффективна, чем на основании клинических данных. Пациенты достигают целевых доз препаратов, получают оптимальные лекарственные комбинации. В итоге снижается частота неблагоприятных исходов и задерживается время их наступления.

Экономическая эффективность определения содержания натрийуретических пептидов в крови при сердечной недостаточности. Ранее было показано, что определение натрийуретических пептидов облегчает диагностику и наблюдение за состоянием пациентов с СН и делает ненужными дополнительные инструментальные исследования, в том числе ЭхоКГ. Таким образом, использование натрийуретических пептидов при ведении больных с СН может сэкономить средства, затрачиваемые на лечение. Так, в исследовании, проведенном C. Mueller и соавт., половине из 452 пациентов, поступивших в приемный покой с одышкой, случайным образом назначали однократное определение уровня мозгового натрийуретического пептида. В итоге эти пациенты госпитализировались достоверно реже, чем при стандартном обследовании (75% против 85%), интенсивная терапия требовалась в меньшем количестве случаев (15% против 24%), а время пребывания в стационаре сократилось до 8 дней вместо 11. Общая стоимость лечения была на 26% ниже без влияния на смертность и частоту повторных госпитализаций [59].

Ограничения использования определения содержания натрийуретических пептидов в крови при СН

Отсутствие стандартизации методик оп-

ределения. Нормальные значения и единицы измерения уровней натрийуретических пептидов отличаются в зависимости от используемого метода определения (иммунохемилюминесцентный, иммунофлюоресцентный и иммуноферментный). Фирмы-производители тест-систем также рекомендуют разные верхние границы нормы [28, 60–63]. В качестве верхней границы нормы может быть использована и точка разделения нормы от болезни, полученная в результате многоцентровых клинических исследований. Хотя концентрация натрийуретических пептидов увеличивается с возрастом и несколько выше у женщин, чем у мужчин, клинический уровень для мозгового натрийуретического пептида (Triage, Biosite Inc) равный 100 пг/мл является приемлемым для диагностики СН [64]. В случае использования N-концевого мозгового натрийуретического пептида (Roche Diagnostics), его уровень ниже 125 пг/мл принят за нормальный и нарушения функции сердца могут быть исключены с высокой вероятностью (отрицательное прогностическое значение $\geq 99\%$). В тоже время, уровень N-концевого мозгового натрийуретического пептида выше 125 пг/мл может отражать наличие СН [65]. Следует заметить, что точка разделения нормы от болезни различается в исследованиях у пациентов с острой и хронической одышкой. В первом случае, возраст-зависимая точка разделения может не использоваться, в то время как у пациентов с медленно прогрессирующей одышкой наименьшее значение определяемого пептида, при котором СН может быть исключена, должна зависеть от возраста [66]. В связи с отсутствием стандартизации методов определения натрийуретических пептидов, в клинической практике необходимо учитывать, набор какой фирмы был использован и какие диагностические значения получены в многоцентровых исследованиях для этого метода в конкретной ситуации.

Сердечная недостаточность и патология почек. BNP MS (Многонациональное исследование «Непонятное дыхание») — основное исследование, установившее связь между уровнем клубковой фильтрации и концентрацией мозгового натрийуретического пептида, по результатам которого рекомендовано использование точки разделения нормы от болезни, равной 200 пг/мл при скорости клубковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 m^2 [67]. В связи с тем, что почечная экскреция — основной механизм выведения N-концевых натрийуретических пептидов, многие исследователи склонялись к мнению, что N-концевой мозговой натрийуретический пептид нельзя использовать для диагностики СН у пациентов с почечной патологией. Однако в 2005 г. в исследовании Chr. deFilippi и соавт. было установлено, что независимо от степени почечной недостаточности

оба пептида имеют одинаковую эффективность в диагностике СН, а N-концевой мозговой натрийуретический пептид — более точный показатель смертности [68].

Сердечная недостаточность и ожирение. Диагностика СН и оценка ее тяжести затруднена при наличии ожирения. Избыточная масса тела сама по себе может служить причиной одышки и снижения толерантности к физической нагрузке. В результате, тяжесть состояния при использовании различных кардиопульмональных тестов критерий NYHA и ТШХ, может быть переоценена. Метаболический синдром и ожирение характеризуются низким уровнем натрийуретических пептидов, однако механизм этого явления не ясен [69]. При этом уровень N-концевого мозгового натрийуретического пептида сохраняет диагностическую и прогностическую способность [70] и может с успехом использоваться для оценки тяжести состояния у пациентов с СН во всех категориях массы тела [71]. В случае использования мозгового натрийуретического пептида у тучных пациентов необходимо более осторожно интерпретировать низкие результаты. Так, M. R. Mehra и соавт. при обследовании 318 пациентов выявили более низкие показатели уровня мозгового натрийуретического пептида при сопутствующем ожирении. За год наблюдения у сходных по тяжести пациентов не выявлено различий в частоте госпитализаций и смертности, а 40% пациентов с ожирением имели уровень мозгового натрийуретического пептида ниже 100 пг/мл [72].

Сердечная недостаточность у пожилых. Доказательства диагностической пользы определения натрийуретических пептидов у людей старше 75 лет менее четкие. Конфликты результатов исследований основаны на различиях в оценке состояния пациентов с СН, использовании «золотых стандартов» для диагностики СН и исследований, проведенных на различных популяциях. Уровень натрийуретических пептидов в плазме повышается и у практически здоровых пожилых людей, что может быть связано с возраст- зависимым фиброзом миокарда, снижением почечной функции или едва различимой диастолической дисфункцией, которая не диагностируется современной техникой [66].

Сердечная недостаточность и низкий уровень мозгового натрийуретического пептида. У амбулаторных пациентов, находящихся в стабильном состоянии, может наблюдаться низкий уровень мозгового натрийуретического пептида. Например, в исследовании R. Frantz и соавт. среди пациентов с фракцией выброса ЛЖ менее 35% уровень мозгового натрийуретического пептида ниже нормы отмечен у 16% обследованных [73]. Объяснение этого феномена кроется в представлении о так называемых двух компонентах

уровня мозгового натрийуретического пептида. В период компенсации СН у пациента определяется базисный, или «сухой» уровень пептида, а во время острой перегрузки сердца давлением или объемом — «мокрый» уровень. Однако, высокий уровень мозгового натрийуретического пептида может быть базисным уровнем и он не будет снижаться во время лечения. Это характерно для пациентов с IV ФК. Изначальное отсутствие сведений о «сухом» уровне мозгового натрийуретического пептида может ввести врача в заблуждение. Ухудшение симптомов СН может быть связано с развитием другого заболевания со сходными симптомами (например, ТЭЛА) и его успешное лечение приведет к компенсации состояния, а уровень мозгового натрийуретического пептида останется неизменным. С другой стороны, пациенты с высоким уровнем мозгового натрийуретического пептида, возможно, нуждаются в более интенсивном лечения. Также следует учесть, что острая перегрузка объемом или давлением может так включить синтез мозгового натрийуретического пептида, что он долгое время будет нарабатываться в избыточном количестве [43].

Биологическая изменчивость пептидов. Большое значение в интерпретации уровней биологических маркеров играет их изменчивость в течение времени. R. O'Hanlon и соавт. оценили индивидуальную изменчивость мозговых натрийуретических пептидов у 55 пациентов со стабильной СН. Мозговой натрийуретический пептид показал большую изменчивость, как в течение часа, так и за недельный период. Не выявлено значимой связи между изменчивостью и возрастом, полом или почечной функцией [74]. M. Schou и соавт. изучили долгосрочную изменчивость N-концевого мозгового натрийуретического пептида у пациентов со стабильной СН в течение двух лет и сделали вывод, что уровень пептида постоянен в течение стабильных состояний [75]. Можно предположить, что относительно высокая изменчивость концентрации мозгового натрийуретического пептида отражает состояние миокарда в момент определения и быстро изменяется в зависимости от состояния пациента и функции ЛЖ, что можно использовать при лечении декомпенсации. Кумулятивный уровень N-концевого фрагмента, в отличие от собственно мозгового натрийуретического пептида, отражает функцию миокарда в целом и, вероятно, должен применяться для оценки тяжести состояния у стабильных пациентов с целью длительного мониторинга заболевания и эффективности лечебных и профилактических вмешательств в амбулаторных условиях.

Заключение. Натрийуретические пептиды, вырабатываясь непосредственно в миокарде, от-

ражают патофизиологические механизмы, происходящие в сердце при СН. Увеличение их секреции наблюдается с ранних стадий заболевания и задолго предшествует структурным изменениям в органах-мишениях, которые могут быть выявлены современными визуализирующими методами. Определение их концентрации может выявлять как лиц с СН в популяции, так и тех, у кого СН может развиться в ближайшем будущем. Ценность определения натрийуретических пептидов возрастает среди лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний или их осложнений, что позволяет избежать излишних затрат, в частности на проведение ЭхоКГ.

При первичном контакте с пациентами, у которых заподозрена СН, определение натрийуретических пептидов позволяет с высокой степенью чувствительности исключить СН, выделить группу пациентов, требующих дальнейшего обследования. Оценка уровня натрийуретических пептидов важна для дифференциальной диагностики синдрома «одышки» и позволяет диагностировать СН при сохраненной фракции выброса ЛЖ.

Концентрация натрийуретического пептида объективно отражает тяжесть состояния и связана со значением функционального класса СН. Это, в свою очередь, может быть использовано для оценки эффективности лечения.

Уровень натрийуретического пептида в крови является независимым показателем, предсказывающим риск развития декомпенсации и смерти у пациентов с СН, независимо от величины фракции выброса ЛЖ.

Определение натрийуретического пептида облегчает диагностику и наблюдение за состоянием пациентов с СН и делает ненужным проведение дополнительных инструментальных обследований, что может экономить средства. Если целью ведения пациентов становится снижение уровня натрийуретического пептида, то возможно снижение частоты повторных госпитализаций и, соответственно, стоимости лечения, а коррекция терапии по уровню натрийуретического пептида обладает преимуществами перед клиническими данными.

Отсутствие стандартизации используемых методов определения натрийуретического пептида создает неудобства для клиницистов, требует индивидуального подхода к интерпретации полученных значений. Не полностью решена проблема интерпретации результатов определения уровня натрийуретического пептида при почечной недостаточности и ожирении, а также у пожилых пациентов и при тяжелой СН, где доказательства диагностической пользы менее четкие.

Литература

1. *Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005) // Eur Heart J. — 2005. — V. 26, № 11. — P. 1115–1140.
2. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса // Сердечная Недостаточность. — 2002. — Т. 2, № 12. — С. 57–58.
3. DeBold A., Borenstein H., Veress A., Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats // Life Sci. — 1981. — № 28. — P. 89–94.
4. Елисеев О. М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний // Терапевтический Архив. — 2003. — Т. 75, № 9.
5. Sudoh T., Kangawa K., Minamino N., Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain // Nature. — 1988. — № 332. — P. 78–81.
6. Sudoh T., Minamino N., Kangawa K., Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain // Biochem Biophys Res Commun. — 1990. — № 168. — P. 863–870.
7. Schirger J. A., Heublein D. M., Chen H. H. et al. Presence of Dendroaspis natriuretic peptide-like immunoreactivity in human plasma and its increase during human heart failure // Mayo Clin Proc. — 1999. — № 74. — P. 126–130.
8. Amininasab M., Elmi M.M., Endlich N. et al. Functional and structural characterization of a novel member of the natriuretic family of peptides from the venom of *Pseudocerastes persicus* // FEBS Lett. — 2004. — V. 557, № 1–3. — P. 104–108.
9. Kawakoshi A., Hyodo S., Yasuda A. et al. A single and novel natriuretic peptide is expressed in the heart and brain of the most primitive vertebrate, the hagfish (*Eptatretus burgeri*) // J Mol Endocrinol. — 2003. — V. 31, № 1. — P. 209–220.
10. Mukoyama M., Nakao K., Hosoda K., et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide // J Clin Invest. — 1991. — № 87. — P. 1402–1412.
11. Hunt P. J., Yandle T. G., Nicholls M. G. et al. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma // Biochem Biophys Res Commun. — 1995. — № 214. — P. 1175–1183.
12. Potter L. R., Abbey-Hosch S., Dickey D. M. Natriuretic Peptides, Their Receptors, and Cyclic Guanosine Monophosphate-Dependent Signaling Functions // Endocrine Reviews. — 2005. — V. 27, № 1. — P. 47–72.
13. D'Souza S.P., Baxter G.F. B Type natriuretic peptide: a good omen in myocardial ischaemia? // Heart. — 2003. — № 89. — P. 707–709.
14. Burnett J., Kao P., Hu D. et al. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human // Science. — 1986. — № 231. — P. 1145–1147.
15. Lerman A., Gibbons R., Rodeheffer R. et al. Circulatory N-terminal ANP as a marker for symptomless LV dysfunction // Lancet. — 1993. — № 341. — P. 1105–1109.
16. Motwani J., McAlpine H., Kennedy N. et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction // Lancet. — 1993. — № 341. — P. 1109–1113.
17. Doust J.A., Glasziou P.P., Pietrzak E., et al. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure // Arch Intern Med. — 2004. — № 164. — P. 1978–1984.
18. Kazanegra R., Cheng V., Garcia A. et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with filling wedge pressure in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study // J Card Fail. — 2001. — № 7. — P. 21–29.
19. Maeda K., Tsutamoto T., Wada A. et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction // Am Heart J. — 1998. — № 135. — P. 825–832.
20. Габрусенко С. А., Сафрыгина Ю. В., Овчинников А. Г., Масенко В. П., Наумов В. Г., Агеев Ф. Т., Беленков Ю. Н. Клинико-гемодинамический статус и сердечные натрийуретические пептиды в плазме крови больных гипертрофической кардиомиопатией // CONSILIUM MEDICUM. Кардиологический вестник. — 2006. — Т. 1, № 2.
21. Pieroni M., Bellocchi F., Sanna T. et al. Increased brain natriuretic peptide secretion is a marker of disease progression in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy // J Card Fail. — 2007. — V. 13, № 5. — P. 380–388.
22. Van den Berg M., Tjeerdsma G., Jan de Kam P. et al. Longstanding atrial fibrillation causes depletion of atrial natriuretic peptide in patients with advanced congestive heart failure // Eur J Heart Fail. — 2002. — № 4. — P. 255–262.
23. McDonagh T., Robb S., Murdoch D. et al. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction // Lancet. — 1998. — № 351. — P. 9–13.
24. Wang T., Larson M., Levy D et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death // New Engl J Med. — 2004. — № 350. — P. 655–663.
25. Heart Protection Study Collaborative Group; Emberson J., Ng L., Armitage J. et al. N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide, vascular disease risk, and cholesterol reduction among 20,536 patients in the MRC/BHF heart protection study // J Am Coll Cardiol. — 2007. — V. 49, № 3. — P. 311–319.
26. Whooley M. et al. Natriuretic peptide rules out ventricular dysfunction // Arch Intern Med. — 2007. — № 167. — P. 483–489.
27. Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA, Egeblad H. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea // Eur J Heart Fail. — 2004. — № 6. — P. 63–70.