

# **I МЕЖДУНАРОДНЫЙ МИНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ФОРУМ**

## **РЕСПУБЛИКАНСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «10-я ШКОЛА ПРАКТИЧЕСКОГО КАРДИОЛОГА»**

Сборник научных трудов



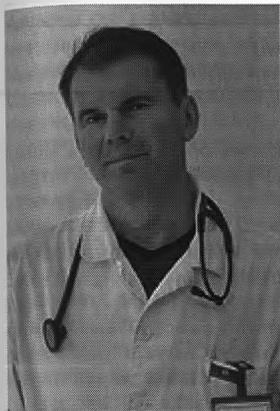
**МИНСК, 5-6 НОЯБРЯ 2015**

## МАРКЕРЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Морозов А.В.<sup>1</sup>, Губкин С.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь

<sup>2</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет»,  
кафедра кардиологии и внутренних болезней, г. Минск, Республика Беларусь



**Профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней, профессор, доктор медицинских наук  
Губкин Сергей Владимирович**

Тема диссертации на соискание ученой степени к.м.н. и год защиты: «Тепловизионные и скинтиграфические характеристики пораженных суставов при ревматоидном артрите», 1992 г.

Тема диссертации на соискание ученой степени д.м.н. и год защиты: «Хроническая инфекция, ассоциированная с вирусом гепатита С при ревматических заболеваниях», 2008 г.

Научные интересы: микроэлектронные технологии в медицине.

Членство в организациях, дополнительные нагрузки:  
Первый проректор УО «Белорусский государственный медицинский университет», член Научного общества гастроэнтерологов России.

В настоящее время заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующее место среди причин смертности во всем мире. Наиболее часто поднимаются вопросы о трудоспособности и о возможной реабилитации у пациентов, имеющих хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Одним из методов установления степени ХСН является определение содержания определенных биомаркеров в крови, которые активно начали изучаться в последнее десятилетие. Одними из таких биомаркеров являются BNP, NT-proBNP, ANP, ST2, Galectin-3, GDF-15. Биомаркеры ST2, Galectin-3, GDF-15 отражают процессы ремоделирования кардиомиоцитов, в то время, как члены семейства натрийуретических пептидов, BNP, NT-proBNP и ANP, отражают напряжение кардиомиоцитов. К натрийуретическим пептидам также относятся С-натрийуретический пептид (CNP), который отражает дисфункцию эндотелия.

Предсердный натрийуретический пептид (ANP), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и С-натрийуретический пептид (CNP) - члены семейства гормонов, секретируемых предсердием, желудочком и эндотелиальными клетками сосудов, соответственно. В мозге, сосудах, почках, надпочечниках и легких выделены рецепторы для натрийуретических пептидов - А, В и С. Элиминация пептидов осуществляется помощью нейтральной эндопептидазы, наибольшее количество данного фермента находится в эпителиальных клетках проксимального канальца нефрона.

**Мозговой натрийуретический пептид** или В-натрийуретического пептида (BNP) (или желудочковый натрийуретический пептид) представляет собой полипептид, состоящий из 32-аминокислот, который секретируется желудочками сердца в ответ на избыточное растяжение кардиомиоцитов. Высвобождение BNP регулируется ионами кальция [1]. Мозговой натрийуретический пептид назван так потому, что первоначально он был найден в экстракте головного мозга свиньи, однако у человека он в основном вырабатывается в желудочках сердца.

Ген кодирующий экспрессию прогормона (preproBNP) расположен в 1 хромосоме человека. Под действием специфической протеазы происходит расщепление прогормона на два фрагмента — первый, физиологически активный С-концевой фрагмент (BNP77-108), состоящий из 32 аминокислот, и N-концевой фрагмент (NT-proBNP), физиологическая активность которого к настоящему моменту не установлена. BNP связывается и активирует рецепторы предсердного натрийуретического пептида типа А (NPRA), а также, но в меньшей степени, активирует рецепторы желудочкового натрийуретического пептида типа В (NPRB), подобно предсердному натрийуретическому пептиду (ANP), однако аффинность к данным рецепторам у BNP в 10-раз ниже. Физиологические действия BNP аналогичны тем, которые оказывает ANP, и включают в себя снижение системного сосудистого сопротивления и центрального венозного давления, а также увеличение натрийуреза. Таким образом, эффект BNP проявляется уменьшением объема крови, тем самым снижается системное артериальное давление и уменьшается постнагрузка, происходит увеличение сердечного выброса, отчасти из-за более увеличения фракции выброса. Польза определения уровня BNP и NT-proBNP для клинициста определяется тем, что нормальный уровень данных гормонов исключает острую сердечную недостаточность и необходимость неотложной помощи. Повышенный уровень BNP и NT-proBNP никогда не следует воспринимать за точный показатель проявления острой сердечной недостаточности, так как специфичность теста на эти гормоны невелика [2] Однако, как BNP, так и NT-proBNP может использоваться для скрининга и определения прогноза у пациентов, имеющих сердечную недостаточность. [3]

Данные показатели, как правило, также увеличиваются у пациентов с дисфункцией левого желудочка, в том числе бессимптомной (следует помнить, что показатель BNP точно отражает текущее состояние желудочков, так как его период полураспада составляет 20 минут, в отличие от периода полураспада NT-proBNP, который составляет 1-2 часа). [4] Главным минусом определения NT-proBNP является возможность его повышения, как при заболеваниях почек, так и при сердечной недостаточности [5, 6].

Исходя из крупных исследований, низкий уровень BNP оказался значимым предиктором выживаемости у мужчин до 90 [7] И BNP, и NT-proBNP измеряются с помощью иммунологического анализа. При уровне BNP менее 100 пг на миллилитр (эквивалентно нг/л), можно говорить об отсутствии сердечной недостаточности с чувствительностью теста в 90% и специфичностью в 76%, а при уровне BNP менее 50 пг на миллилитр - Чувствительность составляет 97%, а специфичность - 62%. В некоторых литературных источниках выделяют так называемую "серую зону" диагностики, которая выделяется в показателях содержания BNP между 100 и 500 пг/мл. Поэтому некоторые исследователи предлагают считать только значение выше 500 пг/мл указывающим на наличие ХСН. При попадании значения гормона в серую зону следует проводить иные клинические тесты и анализы для определения наличия и степени ХСН [8, 9]. Также в крупных исследованиях было доказано, что BNP может быть надежным предиктором сердечно-сосудистой смертности у людей, имеющих сахарный диабет [10].

В исследованиях Hutfless R и др. и Maisel A и др. было установлено, что BNP играет важную роль в прогнозировании исходов у пациентов, которые переносят операции на сердце [11], и у пациентов, которые находятся в реанимации [12]. Показатель BNP также был изучен при таких состояниях, как преэклампсия, кардиогенный шок и терминальная степень почечной недостаточности [13-15].

Таким образом, можно утверждать, что анализ BNP используется в качестве вспомогательного средства для диагностики и оценки тяжести сердечной недостаточности. Недавний мета-анализ, посвященный связи уровня BNP с клиническими исходами у пациентов в отделении неотложной помощи, которые имели внезапно возникшую одышку, показали, что среди пациентов, которым постоянно проверяли уровень BNP, раньше начиналось оказание патогенетической помощи и наблюдалось снижение средней продолжительности пребывания в отделении неотложной помощи, хотя ни один из данных показателей не был статистически значимым [16].

Во многих исследованиях показано, что определение BNP используется для стратификации риска у пациентов с острым коронарным синдромом [17].

При интерпретации повышенного уровня BNP следует помнить, что на данный показатель влияют факторы помимо сердечной недостаточности. Более низкие уровни BNP часто наблюдаются у пациентов с ожирением. Более высокие уровни наблюдаются у пациентов с заболеваниями почек, при отсутствии сердечной недостаточности. Следует отметить, что в терапевтической практике используется рекомбинантный BNP, несиритид, для лечения декомпенсированной сердечной недостаточности. Тем не менее, клинические испытания последних лет [18] не смогли показать преимущество несиритида у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью, а авторы исследования не рекомендуют использование данного препарата.

Не менее актуальным является определение **натрийуретического гормона N-концевого полипептида (NT-proBNP)**, который является 76 аминокислотным N-концевым неактивным белком. Различные диагностические титры данного гормона представлены в таблицах ниже. В исследовании использования NT-proBNP в скрининге врожденных пороков сердца синего типа среди педиатрических больных показано, что значение 91 pg/mL может отделять пациентов с патологией от здоровых пациентов с чувствительностью 84% и специфичностью 42%. [22] Однако также было показано, что превышение значения NT-proBNP в 318 pg/mL может выявляться у пациентов с врожденной гемолитической анемией без сфероцитоза, и позволяет оделить их от здоровых пациентов с 94% чувствительностью и 97% специфичностью [22]. Авторы данных исследований показали, что показатель NT-proBNP в 408 pg/mL, поможет с 83% чувствительностью и 57% специфичностью дифференцировать пациентов с врожденными пороками сердца синего типа от пациентов врожденной гемолитической анемией без сфероцитоза [22].

В последние годы все больше внимания уделяется изучению **предсердного натрийуретического пептида (ANP)** или предсердного натрийуретического фактора (ANF), или предсердного натрийуретического гормона (ANH), или кардионатрина, или кардиодилатина (CDD), или атриопептина, который является мощным вазодилатором. ANP участвует в гомеостатическом контроле содержания воды, натрия, калия и в метаболизме жировой ткани. Гормон секретируется кардиомиоцитами предсердия в ответ на растяжение предсердия большим объемом крови. Воздействие ANP направлено на выведение из организма воды и натрия, тем самым снижается артериальное давление. ANP имеет противоположное действие другому гормону - альдостерону, который стимулирует задержку натрия в организме. [4, 5]. По своей структуре ANP является пептидом, содержащим 28-аминокислот. В центре молекулы 17 аминокислот образуют кольцевую структуру с помощью дисульфидной связи между двумя остатками цистеина в 7 и 23 положениях с кольцом 17-аминокислоты в середине молекулы.

Выделение ANP регулируется геном NPPA, который находится на коротком плече 1 хромосомы. Данный ген лучше всего выражен в кардиомиоцитах, а в других органах (таких как мозг, почки, легкие, матка и плацента) экспрессия гена заметно меньше. В самих кардиомиоцитах ANP содержится в форме предшественника, в виде pro-ANP, полипептида из 151 аминокислоты. При стимуляции клеток pro-ANP проходит через процессы превращений и образуется зрелый ANP. [23] ANP секретируется в ответ на растяжение предсердий, снижение симпатической стимуляции бета-адренорецепторов, повышение концентрации натрия (гипернатриемия), однако концентрация натрия самостоятельно не является прямым стимулом для повышенной секреции ANP, физические упражнения, воздействие ангиотензина-II и эндотелина.

В настоящее время определены три типа рецепторов, на который действует предсердный натрийуретический пептид. Это рецепторы натрийуретического пептида типа А (ANPRA/ANPA) или NPR1, рецепторы натрийуретического пептида типа В (NPRB/ANPB) или NPR2 и рецепторы клиренса натрийуретического пептида. В экспериментах на мышках, лишенных NPRA, наблюдалось увеличение сердечной массы, и развивался тяжелый фиброз

и внезапная смерть [26]. Связывание ANP с рецепторами приводит к снижению объема крови и, следовательно, к снижению сердечного выброса и системного артериального давления. Активируется липолиз, уменьшается почечная реабсорбция натрия. В общем эффект ANP состоит в том, чтобы препятствовать повышению артериального давления и объема крови, вызванного действием ренин-ангиотензиновой системы.

Действие ANP на почки проявляется тем, что 1) происходит расширение афферентных клубочковых артериол, сужение эфферентных клубочковых артериол, и расслабление мезангиальных клеток. Это приводит к увеличению давления в капиллярах клубочков, поэтому увеличивается скорость клубочковой фильтрации, что приводит к повышению экскреции натрия и воды; 2) усиление кровотока через прямые сосуды (vasa recta), что способствует вымыванию NaCl и мочевины из мозгового вещества интерстиция почки; 3) уменьшение реабсорбции натрия в дистальных извитых канальцах и корковых собирательных канальцах нефрона; 4) торможение секреции ренина, тем самым создается препятствие действию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. ANP действует на надпочечники, что проявляется снижением секреции альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников. Описывая действие предсердного натрийуретического фактора на гладкую мускулатуру сосудов, стоит отметить, что ее расслабление достигается рецептор-опосредованным повышением содержания цГМФ в гладкой мускулатуре и ослаблением эффектов катехоламинов. ANP способствует ремоделированию спиральных артерий матки, которые имеют важное значение для предотвращения гипертензии, вызванной беременностью.

Эффекты ANP на жировую ткань проявляются увеличением выделения свободных жирных кислот из жировой ткани, увеличением внутриклеточного уровня цГМФ, что вызывает фосфорилирование гормонально чувствительной липазы и перилипина А через активацию цГМФ-зависимой протеинкиназы-I (CGK-I). Однако главное клиническое значение ANP и родственных ему пептидов в том, что данные гормоны используются в качестве биомаркеров для сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инсульт, поражение коронарных артерий, инфаркт миокарда и сердечная недостаточность. При мерцательной аритмии содержание в плазме ANP со временем снижается, что отражает уменьшение секреторной активности предсердий.

При описании натрийуретических пептидов следует упомянуть предшественник натрийуретического пептида С, также известный как NPPC. NPPC в своем метаболизме расщепляется на 22 аминокислотный натрийуретический пептид С (CNP). В отличие от ANP и BNP, CNP не оказывает прямое натрийуретическое действие. Это происходит потому, что CNP является селективным агонистом для натрийуретического рецептора В-типа (NPRB), тогда как ANP и BNP в основном являются селективными агонистами NPRA. Данный гормон в настоящее время используется в качестве маркера дисфункции эндотелия.

Предполагается, что роль натрийуретических гормонов с течением времени будет только увеличиваться в клинической практике.

#### Литература

1. Calcium Calmodulin antagonists Influences the release of Cardiodilatin/ANP from Atrial Cardiocytes / D. Ziskoven [et al.] // In Kaufmann W, Wambach G. Handbook Endocrinology of the Heart. Berlin: Verlag: Springer, 1989. – P. 233–234.
2. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure / A. Maisel [et al.] // N Engl J Med. – 2002. – Vol.347, №3. – P.161–167.
3. Bhalla, V. B-type natriuretic peptide: the level and the drug-partners in the diagnosis of heart failure / V. Bhalla, S Willis, AS Maisel // Congest Heart Fail 2004. 10 (1 Suppl 1): 3–27.
4. A prospective study in search of an optimal B-natriuretic peptide level to screen patients for cardiac dysfunction / D. Atisha [et al.] // Am. Heart J. 2004.148 (3): 518–23.
5. Correlation and prognostic utility of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal fragment in patients with chronic kidney disease / WJ Austin [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. 2006. 126 (4): 506–12.

6. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study / LB. Daniels [et al.] // *Am. Heart J.* 2006. 151 (5): 999–1005.
7. Nilsson, G, Hedberg P, Ohrvik J. How to live until 90 – Factors predicting survival in 75-year-olds from the general population. *Healthy Aging Research* 2014. 3 (5): 1–10.
8. Impact of the history of congestive heart failure on the utility of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly Multinational Study / A. Strunk [et al.] // *Am. J. Med.* 2006. 119 (1): 691–11.
9. Gray zone BNP levels in heart failure patients in the emergency department: results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study / CK. Brenden [et al.] // *Am. Heart J.* 2006. 151 (5): 1006–11.
10. Prognostic role of B-type natriuretic peptide levels in patients with type 2 diabetes mellitus / MA. Bhalla [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. 44 (5): 1047–52.
11. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery / R. Hutfless [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. 43 (10): 1873–9.
12. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath / A. Maisel [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. 44 (6): 1328–33.
13. Evaluation of B-type natriuretic peptide (BNP) levels in normal and preeclamptic women / JL. Resnik [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. 193 (2): 450–4.
14. Bhalla V, Bhalla MA, Maisel AS. Evolution of B-type natriuretic peptide in evaluation of intensive care unit shock. *Crit. Care Med.* 2004. 32 (8): 1787–9.
15. The use of B-type natriuretic peptide to assess volume status in patients with end-stage renal disease / V. Sheen [et al.] // *Am. Heart J.* 2007. 153 (2): 244.e1–5.
16. Meta-analysis: effect of B-type natriuretic peptide testing on clinical outcomes in patients with acute dyspnea in the emergency setting / LL. Lam [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 2010. 153 (11): 728–35.
17. N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary heart disease / K. Bibbins-Domingo [et al.] // *JAMA* 2007. 297 (2): 169–76.
18. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure / CM. O'Connor [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2011. 365 (1): 32–43.
19. The University of Iowa (UIHC) > Department of Pathology > LABORATORY SERVICES HANDBOOK > N-terminal-pro-BNP Showing 95th percentiles. Epic Lab Code: LAB649. Updated: 10/27/2009
20. Lee, MA. *Basic Skills in Interpreting Laboratory Data.* Amer Soc of Health System. 2009. P. 220.
21. The University of Iowa. Department of Pathology. LABORATORY SERVICES HANDBOOK
22. Usefulness of N-Terminal-Pro-B-Type Natriuretic Peptide as a Screening Tool for Identifying Pediatric Patients With Congenital Heart Disease / EJ. Moses [et al.] // *Laboratory Medicine* 2011. 42 (2): 75–80.
23. Physiology and pathophysiology of atrial peptides / KL. Goetz [et al.] // *The American Journal of Physiology* 1988. 254 (1 Pt 1): E1–15.
24. Mice Deficient in Atrial Natriuretic Peptide Receptor A (NPRA) Exhibit Decreased Lung Inflammation: Implication of NPRA Signaling in Asthma Pathogenesis / X. Kong [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007. 119 (1): S127.