

# Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных

И.Н.Федотова<sup>1</sup>, А.А.Белопольский<sup>2</sup>,  
Н.В.Стуров<sup>3</sup>

<sup>1</sup>НИИ скорой помощи  
им. Н.В.Склифосовского, Москва

<sup>2</sup>РМАПО, Москва

<sup>3</sup>РУДН, Москва

В данной работе рассматриваются вопросы предикторной роли натрийуретического пептида (NT-proBNP) в развитии острого коронарного синдрома (ОКС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

**Ключевые слова:** натрийуретический пептид, NT-proBNP, дисфункция миокарда, экспресс-диагностика.

## Diagnostic value of NT-proBNP in cardiac patients

I.N.Fedotova<sup>1</sup>, A.A.Belopolsky<sup>2</sup>, N.V.Sturov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>N.V.Sklifosovsky SRI for Emergency Care,  
Moscow

<sup>2</sup>RMAPE, Moscow

<sup>3</sup>PFUR, Moscow

This paper discusses prognostic role of natriuretic peptide NT-proBNP in acute coronary syndrome (ACS) and chronic heart failure (CHF).

**Keywords:** natriuretic peptide, NT-proBNP, myocardial dysfunction, express diagnostics.

Применение лабораторного критерия NT-proBNP позволяет объективно диагностировать дисфункцию миокарда с высокой аналитической чувствительностью и специфичностью. Он принадлежит к семейству натрийуретических пептидов (НП), состоящему из ANP (А тип), BNP (В тип) и CNP (С тип). ANP и BNP являются антагонистами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и позволяют оценить натрийуретические, диуретические изменения электролитного и водного баланса в организме [1, 2].

### История открытия семейства НП

В начале XX века было высказано предположение об эндокринной функции сердца и было показано, что расширение предсердий вызывает натрийурез. Применение электронной микроскопии выявило внутриклеточные гранулы в миоцитах предсердий,

похожие на гранулы эндокринных клеток. В 1981 г. в экспериментах на крысах было показано, что введение экстрактов предсердных миоцитов крысам вызывает натрийурез и диурез. Позже было установлено, что активным фактором является предсердный натрийуретический пептид (ANP) [1,2]. В 1985 г. были обобщены данные по эндокринной функции сердца, в которой рассматривалась роль ANP как гормонального фактора, регулирующего водно-электролитный гомеостаз и артериальное давление. В 1988 г. из мозга свиньи был выделен НП, похожий на ANP, который был назван мозговым натрийуретическим пептидом (BNP). Эксперименты показали, что BNP продуцируется в кардиомиоцитах, и имеет общие периферические рецепторы с ANP. В последующем был выявлен третий НП, названный CNP, который продуцируется в мозге и эндотелии и не секретируется кардиомиоцитами [3, 4].

### Физиологическая роль NT-proBNP

BNP синтезируется в кардиальных миоцитах и кардиальных фибробластах как прогормон. Под влиянием соответствующих стимулов к высвобождению НП расщепляются и поступают в циркулирующую кровь в виде гормонально активных пептидов – С- и N-концевых фрагментов, где присутствуют в эквивалентных концентрациях. В результате расщепления НП в почках образуется уродилатин с ауто-паракринной активностью. Ген BNP у человека находится в 1 хромосоме, кодируя прогормон (proBNP) из 108 аминокислот. Циркулирующий в крови биологически активный гормон BNP состоит из 32 аминокислот, и отделен от N-терминального участка прогормона NT-proBNP. ProBNP состоит из 180 аминокислотных остатков, секретируется преимущественно в желудочках, при этом образуется физиологически активный BNP (77–108) и гормонально не активный NT-proBNP (N-terminal fragment, 1–76) [5].

В настоящее время окончательно не ясен точный механизм, контролирующий уровень BNP в плазме крови. Наиболее вероятно, что ведущим стимулом синтеза-секреции НП предсердиями и желудочками является повышение растяжимости миокарда и давления в камерах сердца. Связывание НП со своими специфическими рецепторами опосредуют свои физиологические эффекты: диурез, вазодилатацию, торможение выработки ренина и альдостерона.

Основным механизмом НП клиренса является путь ренальной экскреции (основной для NT-proBNP и в меньшей степени BNP). Удаление из плазмы крови происходит путем связывания с рецепторами С типа с последующим эндоцитозом и лизосомальной деградацией за счет протеолиза пептидазами. Наиболее изученной пептидазой считается нейтральная эндопептидаза – цинк содержащий фермент, который отсутствует в плазме крови и обнаруживается на апикальном полюсе эпителиальных клеток проксимальных канальцев нефрона, в легких и эндотелии сосудистой стенки. Подавление этого фермента может быть регулятором уровней НП в крови [6].

### Определение NT-proBNP

Изначально уровень NT-proBNP определялся радиоиммунным методом с использованием специфической антисыворотки кролика для N-терминально-

Сведения об авторе:

Стуров Николай Владимирович – к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики РУДН

го участка proBNP (1–31 аминокислоты) или человеческий N-терминальный фрагмент proBNP (1–21). В настоящее время наиболее точным является стандартный электрохемилюминесцентный метод тест-системами на иммунохимических анализаторах линии Elecsys (Roche Diagnostic GmbH, Манхайм, Германия). Тест-система содержит два поликлональных антитела к определенным эпитопам, локализующиеся в N-терминальной части (1–76) proBNP (1–108). Около 90–100% измеряемой концентрации находится в пределах 2-х сигм с аналитической чувствительностью с коэффициентом корреляции  $>0,95$ . Минимально детектируемая концентрация (нижний предел определения) составляет 5 пг/мл. Аналитическая специфичность теста определяется в пределах 300–3000 пг/мл. Функциональная чувствительность или концентрация аналита, которая может быть измерена в пределах коэффициента вариации 20%, составляет  $<50$  пг/мл. Перекрестные реакции с субстанциями – адреномедуллин, альдостерон, ангиотензин 1, ангиотензин 2, ангиотензин 3, ANP, вазопрессин, BNP, CNP, эндотелин, NT-proBNP, ренин, уродилагин – отсутствуют. Аналит NT-proBNP отличается высокой стабильностью, и сохранен при температуре 20–25°C в течение 3 дней, 2–8°C – 6 дней и при 20°C – 12 мес и после 5 замораживаний. На анализ не влияют основные преаналитические дефекты сыворотки крови (гемолиз, иктеричность, хилезность). Тест-система позволяет определять концентрацию NT-proBNP в сыворотке и в гепаринизированной плазме.

Наиболее предпочтительным для оценки семейства НП является определение NT-proBNP перед BNP. Это обусловлено высокими концентрациями в крови в связи с большой молекулярной массой тела, что обеспечивает легкое детектирование NT-proBNP на ранних стадиях нарушения функции миокарда и диастолических дисфункций. В то же время низкий уровень BNP не позволяет диагностировать ХСН на ранних стадиях и высоких функциональных классов сердечной недостаточности. Высокая аналитическая стабильность в кровотоке, отсутствие гормональной активности, низкая аналитическая (1,6%) и биологическая вариабельность (33%) позволяют измерять NT-proBNP с высокой аналитической точностью. Гормон BNP больше подвержен циркадным ритмам, что связано с его коротким периодом полувыведения – 20 мин, в отличие от NT-proBNP, 1–2 ч. Зависимость концентрации в крови от суточных колебаний BNP позволяет оценить состояние миокарда только в момент определения, и она быстро меняется в зависимости от состояния и функции левого желудочка. Кумулятивный уровень NT-proBNP отражает функцию миокарда в целом, его концентрация в крови коррелирует со степенью нарушения сердечной функции, то есть позволяет более объективно оценить стадию заболевания и прогноз, а также применяться с целью длительного мониторинга заболевания. Уровень NT-proBNP в крови пациентов не зависит от проводимой терапии, а концентрация BNP зависит от терапии натрексоном [3, 6].

### Клиническое значение NT-proBNP

Активность маркера учитывается в диагностике степени миокардиальной дисфункции в широком диапазоне: от клинически бессимптомных легких форм до декомпенсированной стадии ХСН, а также в оценке изменения ее тяжести под воздействием лечения [7]. ХСН – клинический синдром, который связан с недостаточностью насосной функции сердца из-за ишемии миокарда. Уменьшение притока крови в со-

судистую сеть сердца вследствие ишемии приводит к уменьшению кровоснабжения органов и систем, и является пусковым механизмом для развития полиорганной или моноорганной недостаточности.

Уровень NT-proBNP позволяет оценить неблагоприятный прогноз у пациентов с ХСН, а также мониторировать чувствительность пациентов с дисфункцией левого желудочка (ДЛЖ) к проводимой терапии [8, 9]. Эта дисфункция развивается вследствие ИБС, артериальной гипертензии, клапанной кардиопатии и заболеваний миокарда, а ее прогрессирование всегда связано с высоким риском летальности, в том числе внезапной. Диагностическое значение НП в оценке нарушения функции сердечно-сосудистой системы, связанной с ДЛЖ, в настоящее время считается доказанным [10]. Тест позволяет дифференцировать симптомы кардиального происхождения и идентифицировать пациентов с ДЛЖ. Европейская Ассоциация кардиологов (TaskForce) рекомендует НП, включая NT-proBNP, для диагностики и оценки риска неблагоприятных прогнозов (исходов) [11]. У пациентов с ДЛЖ и острым коронарным синдромом (ОКС) повышенная концентрация в крови НП является негативным прогностическим критерием [12]. В течение 1 года вероятность летальности составляла 53% у пациентов декомпенсированной ХСН, при неустановленном прогнозе – 11% [1]. При рекомендованной оценке прогнозов с помощью NT-proBNP теста неблагоприятные прогнозы выявляются в 97–100% случаев [13]. Изменение уровня NT-proBNP позволяет оценить эффективность терапии у пациентов ДЛЖ, а также процесс сосудистого ремоделирования в индивидуальном реабилитационном периоде. Исследования GUSTO IV, включившие обследование более чем 6800 пациентов ОКС, показали, что NT-proBNP является независимым предиктором летальности в течение 1 года [14].

### Интерпретация результатов NT-proBNP

При интерпретации уровня NT-proBNP необходимо рассматривать суммарно анамнестические, клинические и лабораторные данные, а также учитывать терапевтические эффекты и референтные диапазоны. Следует также учитывать возраст, поскольку у пожилых пациентов отмечается повышенный уровень гормона, что связано с возрастной дисфункцией сердца вследствие фиброза и пол, так как концентрация для мужчин NT-proBNP 93 пг/мл и 144 пг/мл для женщин позволяет надежно исключить сердечную недостаточность с 97% клинической специфичностью [11].

Для стандартной диагностики наиболее приемлемым является уровень порогового решения (cut-off) 125 пг/мл, поскольку исключается зависимость от пола. Основываясь на клинических исследованиях, был разработан следующий упрощенный алгоритм для исключения ХСН у пациентов с клиническими симптомами. Сердечная недостаточность маловероятна при уровне NT-proBNP  $<125$  пг/мл, считаемым нормальным, и нарушения функции сердца могут быть исключены с высокой вероятностью (клиническая специфичность 97%). При уровне  $>125$  пг/мл сердечная недостаточность вполне вероятна, что отражает наличие или развитие нарушений функции сердца и ассоциируется с повышенным риском сердечных осложнений [4].

При интерпретации уровня NT-proBNP следует учитывать, что критерий позволяет дифференцировать нормальную функцию сердца от дисфункции, развитие которой индивидуально и бессимптомно

Таблица 1. Классификация ХСН по уровню NT-proBNP [15]

| Статистические параметры | NYHA функциональный класс |               |               |               |
|--------------------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                          | NYHA I                    | NYHA II       | NYHA III      | NYHA IV       |
| $X \pm m$                | 1016 $\pm$ 12             | 1666 $\pm$ 11 | 3029 $\pm$ 17 | 3465 $\pm$ 28 |
| 5–95процентиль           | 33–3410                   | 103–6567      | 126–10 449    | 148–12 188    |

Таблица 2. Зависимость уровня NT-proBNP (пг/мл) у больных с одышкой в зависимости от обострения ИБС

| Группа    | Острая одышка без острой ИБС |               |                |
|-----------|------------------------------|---------------|----------------|
|           | <50 лет                      | 50–75 лет     | >75 лет        |
| Возраст   | <50 лет                      | 50–75 лет     | >75 лет        |
| $X \pm m$ | 163 $\pm$ 6                  | 500 $\pm$ 9   | 1209 $\pm$ 16  |
| Диапазон  | 5–4386                       | 10–10 467     | 24–15 725      |
| n         | 150                          | 281           | 105            |
| Группа    | Острая одышка + острая ИБС   |               |                |
|           | <50 лет                      | 50–75 лет     | >75 лет        |
| Возраст   | <50 лет                      | 50–75 лет     | >75 лет        |
| $X \pm m$ | 7947 $\pm$ 40                | 7964 $\pm$ 29 | 10519 $\pm$ 30 |
| Диапазон  | 393–43 177                   | 416–29 089    | 658–117 390    |
| n         | 33                           | 231           | 436            |

на начальных стадиях. Повышение уровня маркера может отмечаться при атеросклерозе и фиброзе сердца с исходом в дисфункцию миокарда.

NYHA различает четыре класса ХСН. Когда пациентов с ХСН группировали по классам, ориентировались на уровень NT-proBNP и степень кардиальной дисфункции. Корреляции NT-proBNP с NYHA классификацией у пациентов с диагностированной ХСН и с рестриктивным левым желудочковым типом кровотока (преобладает после терапии) представлены в табл. 1.

В исследовании ICON (International Collaborative of NT-proBNP) был проанализирован уровень NT-proBNP в крови пациентов с диспноэ в зависимости от наличия обострения ИБС. Исследования проводились в образцах крови 1256 пациентов, в анамнезе которых были гипертензия, болезнь коронарных артерий, миокардиальный инфаркт, стенокардия или болезнь легких, и лечившихся дома по поводу остро возникшей стенокардии, обратившихся в департамент и позднее госпитализированных. Вторая группа включала 720 пациентов с обострением ИБС, клинически выраженной в виде одышки (табл. 2) [16].

Результаты табл. 2 показывают необходимость интерпретации уровня NT-proBNP у пациентов с острой одышкой в зависимости наличия обострения ИБС.

### Экономическая эффективность применения NT-proBNP

По данным отечественных и зарубежных авторов, было показано, что практическое применение тестов на определение НП позволяет снизить стоимость обследования больных ХСН, позволяя достаточно точно диагностировать наличие или отсутствие ДЛЖ до проведения УЗИ сердца. Несмотря на то что Эхо-КГ долгое время являлась «золотым стандартом» в диагностике систолической дисфункции, необходимо отметить, что данный метод является дорогостоящим, не всегда доступен и имеет ряд ограничений, в частности в диагностике неотложных состояний. В исследованиях по сравнению NT-proBNP и Эхо-КГ была показана их сопоставимая клиническая эффективность. При этом средние затраты по мониторингованию НП оказались ниже.

### Клинический пример

Больной М., 49 лет, поступил в кардиореанимацию с диагнозом скорой помощи «нестабильная стенокардия». Причиной вызова послужили интенсивные давящие загрудинные боли в покое, возникшие в

день поступления, продолжительностью до 15 мин с небольшими перерывами до 1–2 ч, со слабым эффектом от нитроглицерина. В анамнезе в течение последних месяцев типичная стенокардия. Последние 5 лет страдает артериальной гипертензией, корригируемой монотерапией. На догоспитальном этапе была выполнена ЭКГ, где изменений выявлено не было. При поступлении в стационар ЧДД – 18/мин, ЧСС – 78/мин, АД – 160/80 мм рт. ст., на ЭКГ ритм синусовый, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. Был поставлен диагноз «ИБС, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST. Артериальная гипертензия». В биохимическом анализе крови КФК при поступлении – 154 Е/л, на следующие сутки – 287 Е/л (норма до 280 Е/л), тропонин Т через 6 ч от начала болевого синдрома 0,05 нг/мл, через 14 ч 0,08 нг/мл (норма до 0,1 нг/мл). NT-proBNP на 3-и сутки 3890 пг/мл, на 7-й день 2950 пг/мл (норма до 125 пг/мл). Выявленные показатели NT-proBNP свидетельствовали о высоком риске неблагоприятного исхода, связанном с обострением ИБС на фоне отсутствия лабораторных данных за некроз миокарда. По данным эхокардиографии, была выявлена гипертрофия миокарда левого желудочка, признаки диастолической дисфункции левого желудочка I типа, фракция выброса 68%, зон с нарушенной локальной сократимостью не обнаружено.

В связи с тем, что болевой синдром не рецидивировал, уровень тропонина в норме, на ЭКГ не отмечалось отрицательной динамики, больному был поставлен диагноз «ИБС, прогрессирующая стенокардия. Артериальная гипертензия. Группа низкого риска по TIMI». Состояние больного было стабильным, ангинозные боли не рецидивировали, одышка не беспокоила, нормальные цифры АД и ЭКГ-признаки без динамики. Через 4 сут больной был переведен в кардиологическое отделение. На 11-е сутки заболевания у больного в утреннее время развился тяжелый ангинозный приступ, в связи с чем был переведен в кардиореанимацию. При поступлении состояние тяжелое: гипотония (АД 90/60 мм рт. ст.) с болевым синдромом. На ЭКГ ритм синусовый, ЧСС – 95/мин, подъем сегмента ST в отведениях V<sub>1</sub>–V<sub>4</sub> и депрессия ST в III, aVF отведениях. Во время проведения тромболитической терапии возникли реперфузионные нарушения ритма, фибрилляция желудочков, в связи с чем проводилась интенсивная терапия. В дальнейшем течение заболевания осложнилось развитием острой аневризмы левого желудочка с пристеночным тромбозом, нарушением систолической функции левого желудочка и сниже-

нием фракции выброса до 36%, пароксизмальной формой мерцательной аритмии. На 20-е сутки констатирован рецидив острого ИМ, подтвержденный лабораторным анализом. На 22-е сутки наступил летальный исход от наружного разрыва миокарда, что было подтверждено секционными данными.

Данный клинический пример показывает, что повышение уровня NT-proBNP в 30 раз выше нормы являлось прогностически значимым в отношении неблагоприятного исхода. При отсутствии ХСН в анамнезе данный уровень маркера соответствовал обострению ИБС. Своевременная оценка концентрации NT-proBNP позволила предсказать неблагоприятный исход для пациента.

Таким образом, определение NT-proBNP-теста при ОКС и ХСН целесообразно в клиническом и экономическом аспектах. Клинические преимущества использования теста состоят в возможности скрининга ХСН на ранних стадиях, оценивать риск и прогноз с высокой аналитической точностью. Интерпретация уровня НП в крови относительно пола, возрастной нормы, наличие/отсутствие ХСН в анамнезе, позволяет объективно оценить значимость изменений и предотвратить неблагоприятный прогноз. Применение экспресс систем NT-proBNP является эффективным в неотложной медицине в связи с аналитической простотой и отсутствием специальной подготовки пробы. Тест позволяет снизить количество ложных результатов при использовании других диагностических методов, следовательно, способствует повышению точности диагностики.

#### Литература

1. De Bold A.J., Boerstein H.B., Veress A.T. et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial extracts in rats. *Life Sci.* 1981 Jan 5; 28 (1): 89–94.
2. Epstein M., Loutzenhiser R., Friedland E. et al. Relationship of increased plasma atrial natriuretic factor and renal sodium handling during immersion-induced central hypervolemia in normal humans. *J Clin Invest.* 1987 Mar; 79 (3): 738–45.
3. Bentzen H., Pedersen R.S., Pedersen H.B. et al. Abnormal rhythmic oscillations of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in heart failure. *Clin Sci (Lond).* 2003 Mar; 104 (3): 303–12.
4. Galasko G.I., Lahiri A., Barnes S.C. et al. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur Heart J.* 2005 Nov; 26 (21): 2269–76.
5. de Bold A.J. Atrial Natriuretic Factor: A Hormone produced by the Heart. *Science.* 1985; 230: 767–70.
6. Swedberg K.B., Hall C., Nielsen O.W. et al. New frontiers in cardiovascular management. Clinical experiences and state-of-the-art research on N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP). A Report from the 1st International Symposium on NT-proBNP. May 16–17, 2003 Lisbon, Portugal. Available at: [http://www.cardiologieactualites.ca/crus/202-035\\_English.pdf](http://www.cardiologieactualites.ca/crus/202-035_English.pdf)
7. Mueller T., Gegenhuber A., Poelz W. et al. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease. *Clin Chim Acta.* 2004 Mar; 341 (1–2): 41–8.
8. Troughton R.W., Frampton C.M., Yandle T.G. et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet.* 2000 Apr 1; 355 (9210): 1126–30.
9. Troughton R.W., Frampton C.M., Yandle T.G. et al. Plasma amino-terminal B-type natriuretic peptide measured by Elecsys 2010 assay in a trial of hormone-guided treatment for heart failure. *Clin Chem.* 2003 Jul; 49 (7): 1212–5.
10. Richards A.M., Nicholls M.G., Yandle T.G. et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 1998 May 19; 97 (19): 1921–9.
11. Remme W.J., Swedberg K., European Society of Cardiology. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2002 Jan; 4 (1): 11–22.
12. Struthers A.D. How to use natriuretic peptide levels for diagnosis and prognosis. *Eur Heart J.* 1999 Oct; 20 (19): 1374–5.
13. McDonagh T.A., Robb S.D., Murdoch D.R. et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet.* 1998 Jan 3; 351 (9095): 9–13.
14. James S.K., Lindahl B., Siegbahn A. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation.* 2003 Jul 22; 108 (3): 275–81.
15. Hunt P.J., Richards A.M., Nicholls M.G. et al. Immunoreactive amino terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997 Sep; 47 (3): 287–96.
16. Januzzi J.L., van Kimmenade R., Lainchbury J. et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006 Feb; 27 (3): 330–7.